



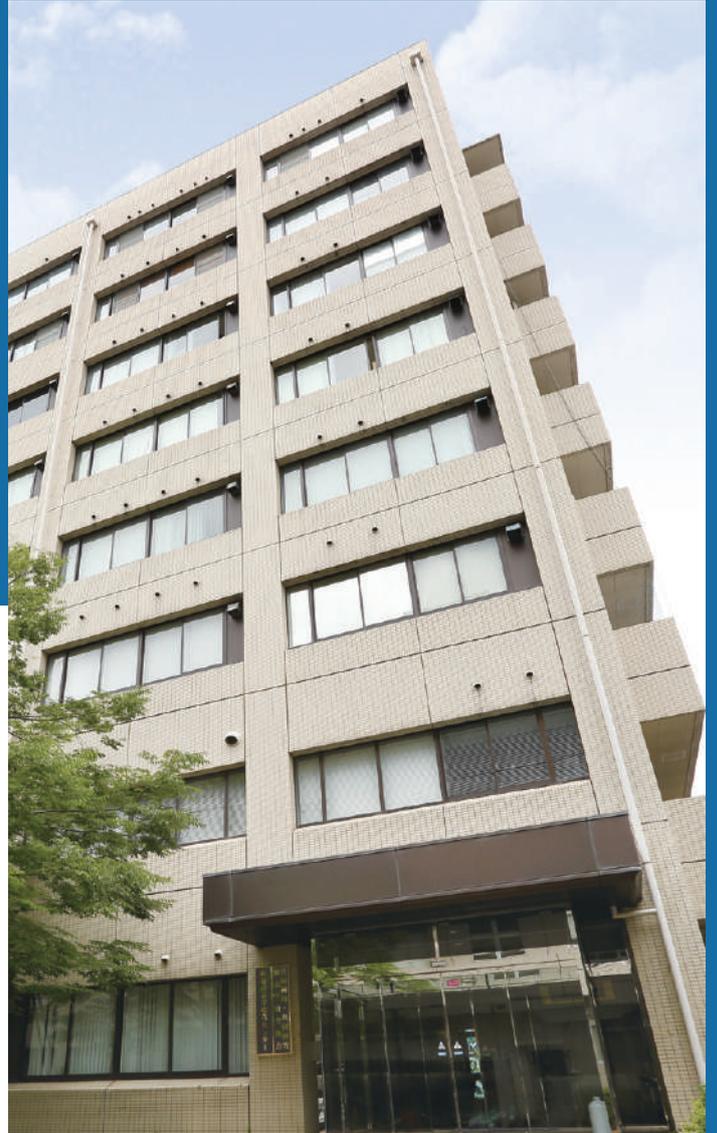
**徳島大学先端酵素学研究所**

INSTITUTE OF ADVANCED MEDICAL SCIENCES TOKUSHIMA UNIVERSITY

**IAMS 2023**

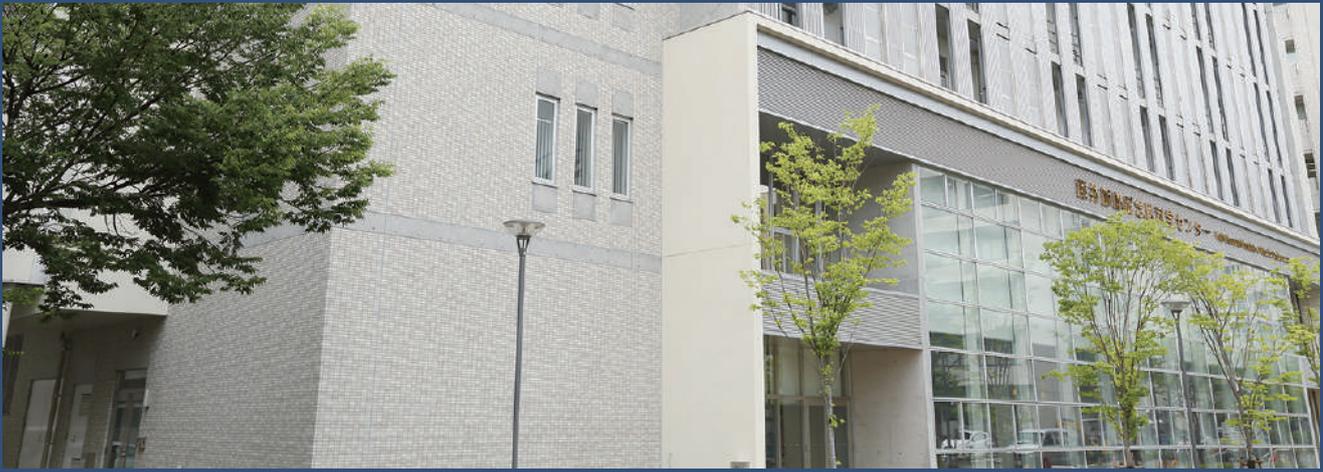
### ■ 疾患酵素学研究センター

疾患酵素学研究センターは、1961年にWisconsin大学のEnzyme Instituteをモデルに、医学部附属の酵素学研究施設として始められました。後に医学部附属海洋生物実験所と統合し、独立した学内共同教育研究施設として成立しました。その後、1997年に分子酵素学研究センターに改組され、2007年にはヒト疾患を中心とした研究拠点へ特化し、疾患酵素学研究センターとして進化しました。勝沼信彦、藤井節郎、市原明の各先生の優れたリーダーシップのもと、田中啓二先生など多くの卓越した研究者を輩出し、酵素学の国内唯一の研究施設として、医学、生化学、分子生物学の発展に貢献してきました。最先端の研究分野を展開し、疾患生命科学の中心的拠点として、国際共同研究を進め、国際的な研究拠点を目指してきました。開設50周年を迎えた2010年には全国共同利用・共同研究「酵素学研究拠点」として認定され、さらに新設部門や寄附研究部門を加えて拠点を強化しました。また、医学部教育への協力も行い、医療人材の育成にも貢献してきました。



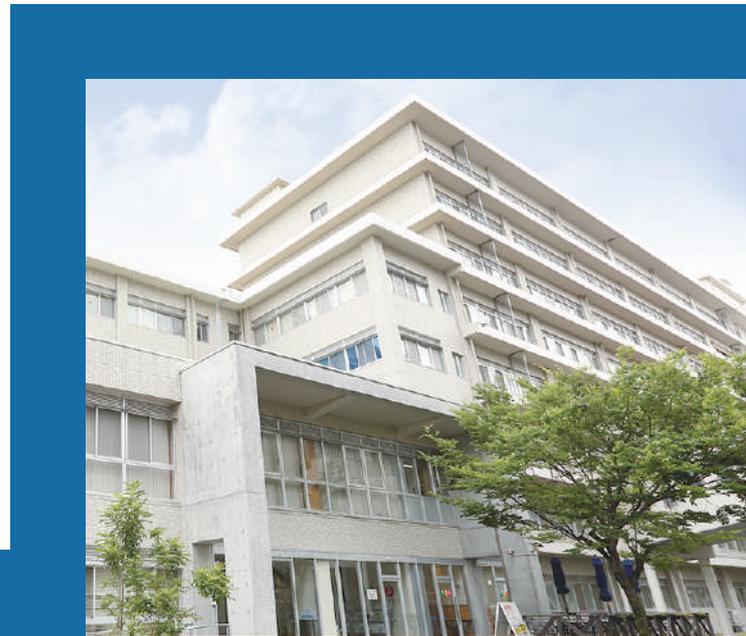
### ■ 疾患プロテオゲノム研究センター

疾患プロテオゲノム研究センターは、1998年にその前身であるゲノム機能研究センターとして開設され、西日本唯一の遺伝性疾患の病因解明と治療法開発を目指す研究機関として設立されました。初代メンバーとして板倉光夫教授を中心に、高浜洋介教授、塩見春彦教授の3チームでスタートし、その後篠原康雄教授と原英二教授を迎え、5チーム体制に拡充されました。2008年に疾患ゲノム研究センターに改組され、新たな教授陣が着任し、6チームで運営されました。2012年には疾患の克服や先端医療の実用化を目指す疾患プロテオゲノム研究センターに改組しました。2016年にはオミクス研究の階層を超えた解析に主眼を置いたトランスオミクス医学研究拠点ネットワーク形成事業（文科省）に参画し、九州大学生体防御医学研究所、東京医科歯科大学難治疾患研究所および熊本大学発生医学研究所と連携して研究を進める体制を構築しました。



## ■ 藤井節郎記念医科学センター

藤井節郎記念医科学センターは、2013年に故藤井節郎博士が開発した治療薬特許収入で設立されました。藤井博士は1962年から大阪大学に転出される1976年まで、医学部附属酵素研究施設の教授として活躍されました。藤井研究室での先進的な研究を目的とした香川征学長や設立準備委員長であった玉置俊児医学部長らにより、学際融合研究によりイノベーションに繋がる優れた生命科学研究成果を挙げる研究センターの方向性が決定されました。徳島大学医学部出身の高田泰治財団理事長が研究の重要性を理解し、寄付を提供したことが、センター設立に成功した要因の一つでした。センターは学際融合研究を促進するためにオープンラボや共通機器室を備え、学内外の研究者や企業の利用が増えています。センターは先端酵素学研究所の附属センターとして再出発し、藤井節郎博士の功績を紹介する展示室やセミナーホールも備えています。多くの研究グループと企業がセンターで研究活動を行い、学際的な研究の発展を目指しています。



## ■ 糖尿病臨床・研究開発センター

例のない戦略的な研究体制として糖尿病臨床・研究開発センターが設立されました。センターの目標は、「1. 地域の医療をけん引する徳島大学病院での糖尿病診療を充実させ、県内各医療機関との医療連携を推進する、2. 学内外とのグローバル連携および部局横断連携に基づく先進的な糖尿病研究開発を行う、3. 卓越した基礎研究成果を臨床へつなげるトランスレーショナルリサーチの展開と臨床試験の推進を行う、4. 産学官連携推進を支援する知財活動を行う、5. 実際の医療の現場で先進的医療を行う糖尿病関連医療人の人材育成を行う」というものです。糖尿病臨床部門と研究開発部門の分野ごとの活動により、糖尿病の発症要因や治療法の開発に向けてさまざまな研究が行われています。県医師会や行政との協力により、徳島県の糖尿病死亡率が改善されつつあり、2016年には先端酵素学研究所の附属センターとして再組織され、世界的課題である糖尿病の克服に向けてより一層の貢献が期待されています。



## 4つのセンターが統合し、 徳島大学先端酵素学研究所が設立

徳島大学先端酵素学研究所は、4つのセンターを統合して2016年4月に設立された、徳島大学が初めて設置した附置研究所です。初代所長高浜洋介教授、次いで佐々木卓也研究担当理事により、先鋭的な医科学研究の発展を目指すことを目的に、徳島県最大の健康課題である糖尿病をはじめとした生活習慣病・がん・免疫疾患といった、従来の疾患単位で進められてきた研究を「慢性炎症」という共通する病態基盤で捉えた研究領域が構想されました。

2020年度から、第3代目所長片桐豊雅教授は、酵素学研究拠点としての先導的な研究成果を基盤に病態解明と医療応用を目指す「基幹研究部門」と、慢性炎症研究を柱として新たな学術領域の創出と牽引を目指す「重点研究部門」の2部門に再編成し、この両輪を軸とした拠点活動へ転換しました。それにより、2022年に文部科学省の共同利用・共同研究拠点の「酵素学研究拠点」として再認定を受け、また「高深度オミクス医学研究拠点形成事業」および「共創の場」を通じた国内の先駆的研究者とのコミュニティ形成を通じ、若手研究者の育成から本学の掲げる疾患生命科学の優れた研究の推進において中核的役割を担っています。

## ■ 所長挨拶

### より一層の研究機能の強化と 優れた人材の育成を

徳島大学先端酵素学研究所は、1961年に設立された医学部附属酵素研究施設をルーツとして、約60年にわたり生命現象の中心的な役割を担う酵素について生体反応の触媒としての構造・機能を探るこれまでの酵素学を基盤に、現在ではオミクス・ゲノム編集などの最新科学技術を用い、ゲノムから個体に至る生命情報の本質的・統合的な理解につながる最先端の医科学研究を展開することをミッションとしています。

現在の研究所は、2016年4月、初代所長高浜洋介教授の先導の元、酵素学研究の伝統と先端的基礎医科学研究が融合した附置研究所として発進致しました。その後、第2代所長の佐々木卓也研究担当理事により、先鋭的な医科学研究の発展を目指すことを目的に、徳島県最大の健康課題である糖尿病をはじめとした生活習慣病・がん・免疫疾患といった、従来の疾患単位で進められてきた研究を“慢性炎症”という共通する病態基盤で捉えた研究領域が構想されました。そこで、2020年度から、第3代目所長片桐豊雅教授の元、酵素学研究拠点としての先導的な研究成果を基盤に病態解明と医療応用を目指す「基幹研究部門」と、慢性炎症研究を柱として新たな学術領域の創出と牽引を目指す「重点研究部門」の2部門に再編成し、この両輪を軸とした拠点活動へ転換しました。それにより、文部科学省の共同利用・共同研究拠点の「酵素学研究拠点」として再認定を受け、また「高深度オミクス医学研究拠点形成事業」および「共創の場」通じた国内の先駆的研究者とのコミュニティ形成を通じ、本学の掲げる疾患生命科学の研究において中核的役割を担っています。

これからも、本研究所に所属する研究者が国際的に高く評価される先端的研究成果を発信し続けることはもとより、未来を拓く若手研究者にとって魅力あふれる研究所であることを目指し、国内外の先駆的研究者とのコミュニケーションを図りながら、より一層の研究機能の強化と優れた人材の育成と集積を推進していきます。どうぞ、本研究所への温かいご支援とご指導を賜りますようお願い申し上げます。

先端酵素学研究所 所長

松久 宗英



## ■ 所属メンバー



## ■ 分野紹介

先端酵素学研究所は、旧疾患酵素学研究センターと旧疾患プロテオゲノム研究センターに由来する研究分野に加えて、附属する「藤井節郎記念医科学センター」の3研究分野と「糖尿病臨床・研究開発センター」の1研究分野を含めて、合計19研究分野によって構成され、合計37名の教員研究者を擁しています。その具体的な構成は次の通りです。



### 藤井節郎記念医科学センター

藤井節郎記念医科学センターは、徳島大学教授を務められた藤井節郎博士のご功績を記念して、2013年に開設されました。博士は、癌（UFT）、肺炎（FOY、フオイバン、フサン）、胃炎（ノイエル）などの治療薬を発明・開発され、アカデミアのみならず社会にも大きく貢献されました。本センターは、博士の研究理念を継承し、学際融合研究によりイノベーションに繋がる優れた生命科学研究成果を挙げることを目指して、領域横断的なプロジェクト研究を展開する学内外に開かれた研究施設です。

### 糖尿病臨床・研究開発センター

糖尿病臨床・研究開発センターは、糖尿病克服に向けた戦略的研究体制の構築をめざし、2010年に徳島大学に設立されました。本センターは、(1) 徳島大学病院での糖尿病診療を充実させ、県内医療機関との連携を推進する、(2) 学内外とのグローバル連携および部局横断連携に基づく先進的な糖尿病研究開発を行う、(3) 卓越した基礎研究成果のトランスレーショナルリサーチと臨床試験の推進を行う、(4) 産学官連携を推進する知財活動を行う、(5) 先進的医療を行う糖尿病関連人材の育成を行う、ことを目標とし、2部門8分野によって構成されています。

1994年 長崎大学助手医学部 (細菌学講座)  
 1999年 長崎大学講師医学部 (細菌学講座)  
 2002年 科学技術振興機構PRESTO さきがけ研究21 (2006年3月まで兼務)  
 2005年 長崎大学助教授 大学院医薬学総合研究科 (感染分子病態学講座)  
 2006年 徳島大学教授 分子酵素学研究センター分子細胞学部門  
 2007年 徳島大学教授 疾患酵素学研究センター神経変性疾患研究部門  
 2014年 徳島大学教授 先端酵素学所次世代酵素学研究領域神経変性病態学分野

## プリオン蛋白質の機能解明及びプリオン病の病態解明と原因解明

神経細胞に発現する正常プリオンタンパク質が構造変化を起こすと、感染性タンパク質「プリオン」に変化しプリオン病を起こす。当分野では、プリオンタンパク質の正常機能、プリオンタンパク質がプリオンに変化するメカニズム、及びプリオン病の神経細胞死のメカニズムを解明することを目的とし研究に取り組んでいる。

### プリオンタンパク質の神経機能

我々は、遺伝子改変マウスを用いてプリオンタンパク質の神経機能を明らかにした (Nature, 1996)。また我々は、プリオンタンパク質のC末領域のホモログ分子を発見し、ホモログ分子が神経毒性を発揮すること、そしてプリオンタンパク質はその神経毒性を阻害することを明らかにした (JBC, 2008)。今後、プリオンタンパク質の神経機能を分子レベルで明らかにして行く。

### プリオンタンパク質の抗炎症活性

我々は、プリオンタンパク質が肺上皮細胞に発現し、致死性のインフルエンザウイルス感染に対して防御的に機能することを見出した (POLs Pathog, 2018)。その後、プリオンタンパク質を刺激するとマクロファージを抗炎症性M2マクロファージに分極させ、インフルエンザウイルス感染による肺炎を抑制し、マウスの死亡率を著明に低下させることを見出した (POLs Pathog, 2020)。今後、プリオンタンパク質による抗炎症性M2マクロファージへの分極メカニズムを明らかにし、プリオンタンパク質をターゲットにした感染症や慢性炎症との治療法の開発を目指す。

### プリオン複製の分子メカニズムの解明

我々は、最近、プリオンが自身の増殖を促進するために、自身が分解されないようにする機構を有していることを明らかにした (PLOS Pathog, 2017)。また最近、神経指向性A型インフルエンザウイルスが感染すると、マウス神経芽細胞腫由来のN2a細胞の正常プリオン蛋白質の構造を変化させ、感染性を有する異常プリオン蛋白質が産生されることを見出し、インフルエンザウイルスの神経細胞への感染が原因不明の孤発性プリオン病の原因である可能性を示した (Sci Rep, 2021)。今後、インフルエンザウイルスが孤発性プリオン病の原因であるのか究明するとともに、インフルエンザウイルスによる正常プリオン蛋白質の異常プリオン蛋白質への構造変換のメカニズムを明らかにしていく。

### プリオン病の神経細胞死の分子メカニズムの解明

プリオン病の神経細胞死のメカニズムは不明です。我々は、異常プリオンタンパク質がエンドソームに蓄積し、ポストゴルジ小胞輸送を阻害することを見出した (Nature Commun, 2013)。つまり、プリオンが感染すると神経細胞の細胞膜蛋白の機能が障害され、細胞死が起こる可能性が考えられた。現在、プリオン病の神経細胞死の分子メカニズムの解明に向けてさらなる研究を続けている。

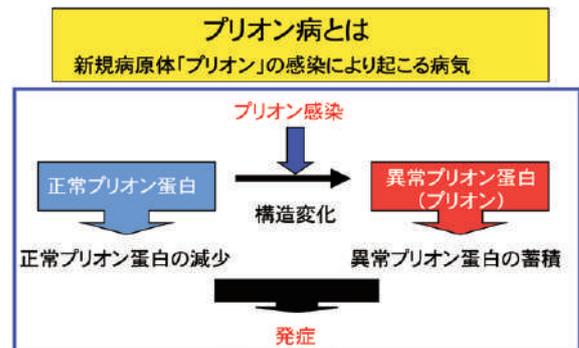


図1.プリオン病におけるプリオン蛋白構造変化

### STAFF

助教：原 英之  
 講師：千田 淳司



### 最近の主要論文

- Pasiana AD, Miyata H, Chida J, Hara H, Imamura M, Atarashi R, Sakaguchi S: Central Residues in Prion Protein PrPc Are Crucial for Its Conversion into the Pathogenic Isoform. *J Biol Chem* 298(9): 102381 (2022).
- Hara H, Chida J, Uchiyama K, Pasiana AD, Takahashi E, Kido H, Sakaguchi S: Neurotropic influenza A virus infection causes prion protein misfolding into infectious prions in neuroblastoma cells. *Sci Rep* 11(1):10109 (2021).
- Chida J, Hara H, Uchiyama K, Takahashi E, Miyata H, Kosako H, Tomioka Y, Ito T, Horiuchi H, Matsuda H, Kido H, Sakaguchi S: Prion protein signaling induces M2 macrophage polarization and protects from lethal influenza infection in mice. *PLOS Pathog* 16(8):e1008823 (2020).
- Chida J, Hara H, Yano M, Uchiyama K, Das NR, Takahashi E, Miyata H, Tomioka Y, Ito T, Kido H, Sakaguchi S: Prion Protein Protects Mice from Lethal Infection with Influenza A Viruses. *PLOS Pathog* 14(5):e1007049 (2018).
- Uchiyama K, Tomita M, Yano M, Chida J, Hara H, Das NR, Nykjaer A, Sakaguchi S: Prions Amplify through Degradation of the VPS10P Sorting Receptor Sortilin. *PLOS Pathog* 13(6): e1006470 (2017).
- Uchiyama K, Muramatsu N, Yano M, Usui T, Miyata H, Sakaguchi S: Prions disturb post-Golgi trafficking of membrane proteins. *Nature Communications* 4:1846 (2013).
- Sakaguchi S, Katamine S, Nishida N, Moriuchi R, Shigematsu K, Sugimoto T, Nakatani A, Kataoka Y, Houtani T, Shirabe S, Okada H, Hasegawa S, Miyamoto T, Noda T: Loss of cerebellar Purkinje cells in aged mice homozygous for a disrupted PrP gene. *Nature* 380: 528-531 (1996).

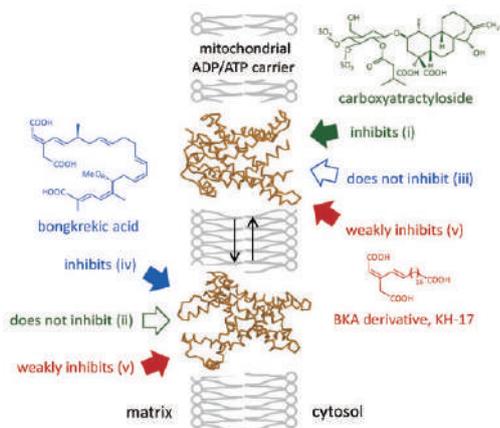


1990年 徳島大学大学院薬学研究所 博士後期課程修了、薬学博士  
 1990年 徳島大学薬学部 助手  
 1993年 徳島大学薬学部 助教授  
 2002年 ゲノム機能研究センター 教授(薬学部教授を兼務、現在に至る)  
 2009年 徳島大学アイソトープ総合センター長を兼務(2013年まで)  
 2014年 疾患プロテオゲノム研究センター長を兼務(2016年まで)  
 2016年 徳島大学先端酵素学研究所に配置換え

## エネルギー代謝関連タンパク質について、発現系と阻害剤を用いた研究で構造と機能の理解を深めることを目指す

私どもはミトコンドリアやその周辺を中心にした代謝関連タンパク質に焦点をあて、これらのタンパク質の構造と機能、あるいは阻害剤との相互作用の様式を理解することを目的とした研究を進めている。ここ1、2年での成果を挙げると、

・ミトコンドリア内へのADP取り込みと合成されたATPの搬出を担うADP/ATP輸送体に焦点をあて、その阻害剤との相互作用様式の解明を進めた。このタンパク質には特異性が高い2種の阻害剤カルボキシアトラクチロシドとボンクレキ酸が知られており、それぞれミトコンドリアの外側、内側からのみADP/ATP輸送体を阻害することが知られていた。我々はスラミンという多価の負電荷をもった分子がADP/ATP輸送体を阻害する可能性が報告されたことを受けて、そのミトコンドリアへの作用の詳細を調べたところ、20 μM程度というやや高い濃度ではあったが、ミトコンドリア内膜の両側からADP/ATP輸送体を阻害することを明らかにすることができた<sup>1)</sup>。

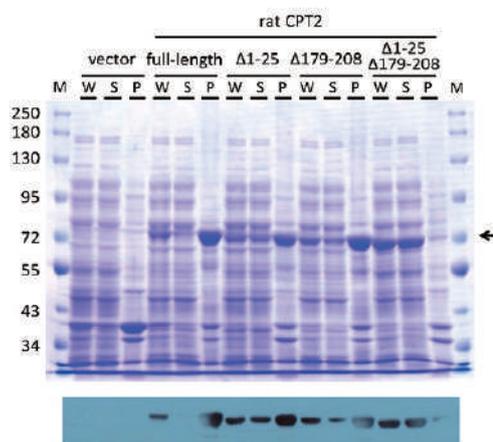


・九大先導研の新藤充教授との共同研究で合成されていたボンクレキ酸誘導体<sup>2)</sup>のADP/ATP輸送体阻害活性を丁寧に調べたところ、ボンクレキ酸の3つのメチル基、1つのメトキシ基、内部の不飽和結合を除去した「簡略化ボンクレキ酸」とも言える誘導体であるKH-17が、ミトコンドリア膜の両側からADP/ATP輸送体を阻害することを明らかにすることができた<sup>3)</sup>。また、この研究を通じて、ADP/ATP輸送体の片側からのみ高い親和性を示す化合物は、ADP/ATP輸送体に対する膜の反対側からの親和性を低下させている可能性を提唱することができた。

・ミトコンドリア内への脂肪酸輸送を担うカルニチンシャトルシステムという輸送系に焦点をあて、その構成メンバーの1つであるカルニチンパルミトイル基転移酵素2 (CPT2) の発現系を用いた実験に着手した。完全長のCPT2を大腸菌で発現させると不溶性画分に選択的に濃縮されるが、そのミトコンドリア移行配列や膜との相互作用に関わるとされる領域を欠落させた分子ではそのような性質は認められなかった。更に、不溶性画分に選択的に濃縮されたCPT2の活性を調べたところ、その酵素活性を保持していることが判明、更にはその活性がCPT2の特異的阻害剤として知られるST1326によっても阻害されることが明らかになり、新たなCPT2の機能評価法の開発を行うことができた<sup>4)</sup>。また、

・研究室スタッフとして3年弱勤務された(2020年10月に着任、2023年6月末で愛媛大院農に転出)伊藤 剛助教がマラリアのミトコンドリアの電子伝達系を構成するリンゴ酸/キノン酸化還元酵素の酵母での機能発現に取り組み、これが酵母のリンゴ酸デヒドロゲナーゼの機能を補填することができることを明らかにした<sup>5)</sup>。

更に、以前に研究室で薬学博士の学位を取得された長崎裕加博士が、最近AWAサポートセンターの講師に着任されたため、彼女との共同研究体制の構築を模索している。



### STAFF

技術補佐：武川 和人 (R4年10月から)

### 最近の主要論文

- 1) Y. Fujiwara et al., *BPB Reports* 4(2021)92-97.
- 2) M. Shindo et al., *有機合成化学協会誌* 80(2022)1136-1148.
- 3) K. Takegawa et al., *Chem Biol Drug Des.* 101(2023)865-872.
- 4) K. Akieda et al., 投稿中
- 5) T. Ito et al., *Microbiol Spectr.* 11(3)(2023)e0016823.



1996年 愛知県がんセンター 研究生化学部 研究員  
 2000年 東京大学大学院医学系研究科神経生物学教室 助手  
 2002年 東京大学医科学研究所細胞ゲノム動態解析寄附研究部門 助手(後に助教)相当  
 2008年 徳島大学疾患酵素学研究センター疾患プロテオミクス研究部門 准教授  
 2014年 徳島大学藤井節郎記念医学科学センター細胞情報学分野 教授  
 2016年 徳島大学先端酵素学研究所 教授

## タンパク質間相互作用や翻訳後修飾による細胞内シグナル伝達機構を最先端技術で解明する

私たちの研究室では、タンパク質間相互作用や翻訳後修飾による様々な細胞内シグナル伝達系の制御機構の解明を目指しています。このために、高性能質量分析計を駆使した最先端のプロテオーム解析をはじめ、相互作用解析やイメージングなどの種々の技術を開発・導入しています。徳島大学にオープンラボ方式で新設された藤井節郎記念医学科学センターにおいて、多くの共同研究者の協力を得て、現在は特に疾患の原因となる複数のシグナル因子の生理・病理機能の解明を進めています。

### 細胞内シグナル伝達機構の解明のための新たなプロテオーム解析法の開発

生体内において多くのタンパク質は他のタンパク質とダイナミックに相互作用して複合体を形成することで機能しています。またタンパク質の多くは生体内でリン酸化・ユビキチン化・アセチル化などの多様な翻訳後修飾を受けることでその機能が調節されています。このようなタンパク質の相互作用や翻訳後修飾を介した様々な細胞内シグナル伝達の分子機構を明らかにすることは、多彩な生命現象の根幹を明らかにする上で重要です。私たちは生体内でのタンパク質間相互作用や翻訳後修飾を網羅的に同定・定量するために、最先端の各種プロテオーム解析法を開発・導入しています。そして同定された興味深いシグナル因子の生理・病理機能を様々な相互作用解析やイメージング技術などを用いて解明することを目標としています。

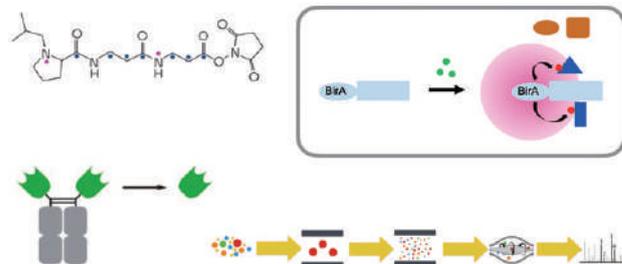
### オルガネラ膜微小空間の形成機構とシグナル伝達における役割

近年、単一オルガネラ膜上に異なる機能領域が存在することや、異なるオルガネラ同士が結合して膜接触領域を形成することが明らかとなり、膜環境の多様性に注目が集まっています。私たちは最近、自然免疫分子STINGのオルガネラ間移行とシグナル活性化を制御する特殊な小胞体-ゴルジ体膜接触領域を発見しました。このような膜の微小空間がダイナミックに形成される仕組みやその生理的意義を明らかにすることを目指し、時空間プロテオーム解析やリポソーム解析、超解像イメージング技術などを駆使して新しい膜構成要素の同定を進めています。これらの研究によって、オルガネラ膜の形成異常に起因する疾患の発症機構の解明につなげていきたいと考えています。

### リポソームの生合成機構および疾患特異的なリポソームの機能

疾患のバイオマーカーや治療標的となるタンパク質は、元々はどの生物にも存在する翻訳装置であるリポソームによって合成されます。従来、リポソ-

ムは単なるタンパク質合成工場であると認識されていましたが、近年、疾患・組織特異的に「特殊化」したリポソームが積極的に翻訳を制御することで、特定の疾患発症や組織発生に寄与することが明らかになってきました。そこで、私たちは独自のリポソーム分離法の活用と新規プロテオーム解析技術の開発を通して、疾患特異的なリポソームがどのように生じるのか、そしてどのような機能を持つことで疾患発症に繋がるのか、に着目して研究しています。



最先端の様々なプロテオーム解析法を開発・導入することにより、細胞内における多彩なシグナル伝達系の制御機構の解明を進めています。左上：TMT (tandem mass tag) 標識法による多検体間での大規模比較定量、右上：BioID (近接依存性ビオチン化同定法) による生細胞内相互作用タンパク質の同定、左下：アルパカ由来 nanobody を用いた IP-MS (免疫沈降-質量分析) による相互作用因子と翻訳後修飾の同定、右下：PRM (parallel reaction monitoring) 法による標的ペプチドの精密定量。

### STAFF

准教授：茂谷 康  
 助教：吉川 治孝  
 技術員：西野 耕平  
 教務補佐員：梶本 真弓美  
 教務補佐員：河野 恵  
 教務補佐員：岩田 真由美  
 技術補佐員：古閑 比奈子



### 最近の主要論文

Motani K, Saito-Tarashima N, Nishino K, Yamauchi S, Minakawa N, Kosako H. The Golgi-resident protein ACBD3 concentrates STING at ER-Golgi contact sites to drive export from the ER. *Cell Rep* 41: 111868 (2022)

Nishino K, Yoshikawa H, Motani K, Kosako H. Optimized workflow for enrichment and identification of biotinylated peptides using Tamavidin 2-REV for BioID and cell surface proteomics. *J Proteome Res* 21: 2094-2103 (2022)

Maruoka M, Zhang P, Mori H, Imanishi E, Packwood DM, Harada H, Kosako H, Suzuki J. Caspase cleavage releases a nuclear protein fragment that stimulates phospholipid scrambling at the plasma membrane. *Mol Cell* 81: 1397-1410.e9 (2021)

Motani K, Kosako H. BioID screening of biotinylation sites using the avidin-like protein Tamavidin 2-REV identifies global interactors of stimulator of interferon genes (STING). *J Biol Chem* 295: 11174-11183 (2020)

Motani K, Kosako H. Activation of stimulator of interferon genes (STING) induces ADAM17-mediated shedding of the immune semaphorin SEMA4D. *J Biol Chem* 293: 7717-7726 (2018)

2005年 大阪大学大学院理学研究科 博士後期課程修了  
2005年 大阪大学大学院生命機能研究科 特任助手  
2008年 大阪大学大学院生命機能研究科 助教  
2013年 徳島大学藤井節郎記念医学科学センター 初期発生研究分野 助教  
2017年 徳島大学先端酵素学研究所 教授

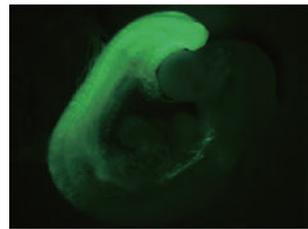


## たった一つの細胞・受精卵から多様な体細胞系列が産み出される仕組みを探る

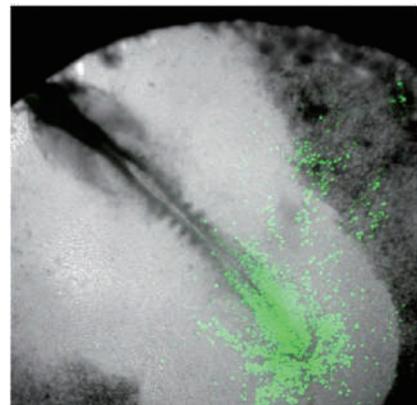
脊椎動物の初期の発生において最初に形成されるのが頭部の組織です。そののち、体幹部の組織が発生の進行とともに頸部から尾部にむかい段階的に形成されます。マウスの胚においては、妊娠7～8日目において頭部の組織が形成され、つづいて、体幹部（および、尾部）の組織が約5日（妊娠8～13日目）をかけて形成されます。この時期の胚では、神経管を中心として側方に体節中胚葉、中間中胚葉、側板中胚葉が形成されます。また、神経管の腹側には脊索および内胚葉が形成されます。こういった体幹部および尾部の段階的な形成は脊椎動物をつつじ保存されています。ニワトリの胚においては、孵卵18～22時間の時期に頭部が形成され、体幹部や尾部は、頭部が形成されたのち、約6日をかけて段階的に形成されます。このように、体幹部の組織が頸部から尾部にかけて段階的に付加されながら形成される過程を体軸伸長とよびます。体軸伸長において、体幹部や尾部の組織は原腸陥入の場合である原条とその周辺のエピプラスト（胚盤葉上層）あるいは尾芽から供給される細胞により形成されます。私たちは、これまで神経板（中枢神経系の前駆体）が産み出される仕組みを具体例として、原腸陥入期にエピプラスト（胚盤葉上層＝すべての体細胞の前駆体）から多様な体細胞系列が産み出される仕組みを研究してきました。

私たちは、転写因子SOX2が神経板の発生開始とともに発現することに注目して、その転写制御機構の研究を行い、次のことを示しました。1. 体幹部・尾部の神経板と中胚葉は、原腸陥入の場合である原条の両側に分布する「体軸幹細胞」から産み出されます。2. 体軸幹細胞から、神経板と中胚葉のいずれが産み出されるかは、転写因子SOX2とTBX6の活性によって決定されます。高校の生物の教科書には、“原腸胚で生じた3種類の胚葉からいろいろな組織が形成される”と記されています。そして、“外胚葉からは神経管と表皮が分化し、中胚葉からは骨や筋肉（体節中胚葉）が分化する”と書かれています。しかしながら私たちが行った研究から、体幹部の神経管および体節中胚葉は共通の前駆体細胞である体軸幹細胞から分化することを明らかにしました。これらの研究成果は、けっして三胚葉そのものを否定するものではありません。分化した組織はその位置に応じていずれかの胚葉に分類されます。つまり、三胚葉とはあくまで組織の解剖学的な位置の記述であって、細胞運命の分岐ではありません。私たちは、体軸幹細胞という新しい細胞運命の分岐点の発見が、同じ時期に分化する多様な組織の起源を再考するきっかけになると考えています。

現在、発生生物学分野では、体軸幹細胞の維持と分化の制御の仕組みと、原腸陥入期に多様な体細胞系列が産み出される仕組みを、マウス胚、ニワトリ胚、培養細胞をもちいて明らかにしようとして研究を行っています。



図は、将来の体幹部・尾部の胚組織で蛍光タンパクを発現する遺伝子改変マウス。私たちは、体軸幹細胞の制御に関与する遺伝子の機能を欠失させることや、体軸幹細胞から産み出される細胞系列を標識することで解析を進めています。



原腸陥入にともなう細胞の挙動を追跡。ニワトリ胚は、卵生であり、また、卵から取り出して培養することが可能であることから、胚発生の経時的な変化を観察することが容易にできます。原腸陥入にともなう産み出される多様な細胞系列が、胚の中でどのように再配置されるのかを観察し、その過程に関わる仕組みを解析しています。

### STAFF

准教授：高岡 勝吉  
特任研究員：貝沼 梨沙  
特任研究員：田内 幹大

教務補佐員：鈴木 仁美  
教務補佐員：都築 仁美  
教務補佐員：久米 奈緒子

教務補佐員：清水 裕子



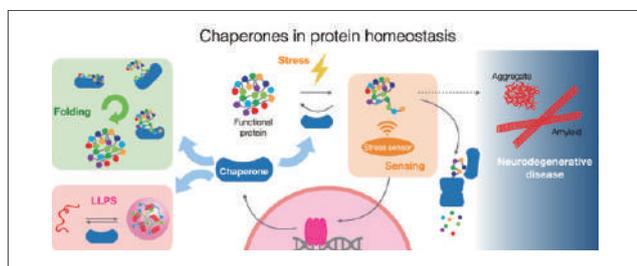
### 最近の主要論文

Hayashi S, Suzuki H, Takemoto T: The nephric mesenchyme lineage of intermediate mesoderm is derived from Tbx6-expressing derivatives of neuro-mesodermal progenitors via BMP-dependent Osr1 function. *Dev Biol.* 478: 155-162, 2021

Hashimoto M, Yamashita Y, Takemoto T: Electroporation of Cas9 protein/sgRNA into early pronuclear zygotes generates non-mosaic mutants in the mouse. *Dev. Biol.* 418 (1): 1-9, 2016

## 生体分子の立体構造とダイナミクスから生命を理解する

私たちは、生体内の恒常性維持のメカニズムを分子レベルから明らかにすることを目指しています。特に、タンパク質のフォールディング、集合、輸送、分解などの制御を担う分子シャペロンに注目し、核磁気共鳴 (NMR) 法やクライオ電子顕微鏡を用いた構造解析、分光計測、生化学実験などに取り組んでいます。



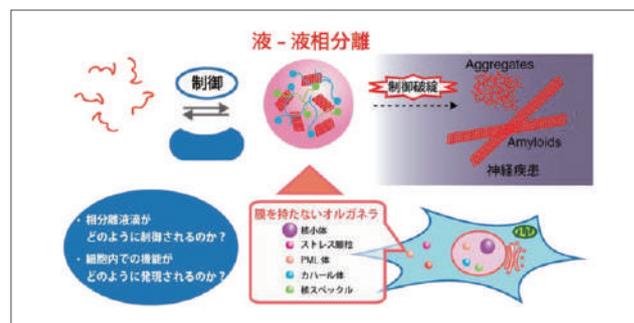
### 分子シャペロンによるタンパク質フォールディング制御メカニズム

リボソームによって合成された新生タンパク質は、それ自身のアミノ酸配列によって規定される立体構造へと折りたたまれていきますが、そこではミスフォールディングや凝集などのリスクが高い状態にあります。タンパク質凝集体やアミロイドなど、細胞毒性のある因子の発生を防ぎ、効率的なフォールディングを達成する上で重要な役割を担うのが、分子シャペロンです。分子シャペロンはフォールディング途上の未成熟なタンパク質を認識し、凝集を抑え、天然構造の形成を効率化しますが、そのメカニズムの本質は不明です。フォールディングはタンパク質が刻一刻とその姿を変える過渡的なプロセスであり、それを認識・制御するシャペロンもまた過渡的・動的な機序によって機能するため、立体構造解析や相互作用解析などのメカニズム解明のための研究手法の適用が困難であるという背景があります。私たちは、核磁気共鳴 (NMR) 法、クライオ電子顕微鏡、過渡分光などの手法によって、溶液中におけるシャペロン-基質タンパク質の過渡的複合体の構造解析・相互作用解析に取り組んでいます。これまでに、シャペロン-基質複合体の立体構造 [Science 2014, J Biol. Chem. 2018] や結合キネティクス [Nature 2016, eLife 2018]、シャペロン間協働性 [Nat. Commun. 2021 (a)] などに着目した研究を推進してきました。

### 液-液相分離の制御と制御破綻から解き明かす 神経変性疾患の分子メカニズム

最新の研究によって、細胞内のタンパク質が、不均一な状態であることが明らかになってきています。細胞膜で囲われていなくても、タンパク質の多量体形成を核とした「液-液相分離」によって、区分された液滴領域が形成され、生体反応の「場」が形成されます。液-液相分離は、分子レベルでの現象と、細胞レベ

ルでの機能をつなぐ概念としても注目されていますが、そればかりではなく、液-液相分離という概念は、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) や認知症、アルツハイマー病などの神経変性疾患の分子病態理解の鍵としても注目されています。また、細胞内のストレス応答におけるセンシングや転写制御においても液-液相分離が関与していることから、最近では、神経変性疾患に限らず、多くの疾患との関連も指摘されています。私たちは、「相分離の制御と破綻」に注目し、特に相分離の制御因子に対する研究を推進しています。特に、液-液相分離制御に関わる「相分離シャペロン」に対する立体構造解析や相互作用解析から、メカニズム解明に取り組んでいます。特に、核磁気共鳴 (NMR) 法や分光法などの、溶液中での動的な分子を評価する解析手法を用い、相分離という状態がどのように制御されているのかを分子レベルで明らかにするとともに、制御破綻によって疾病が発症するメカニズムを解明することを目指しています。これまでに、ALS 関連因子による相分離制御破綻のメカニズム [Nat Commun. 2021 (b)] やストレス応答転写因子のストレスセンシングメカニズム [Biochemistry 2022] など明らかにできています。



### STAFF

助教: 松崎 元紀  
助教: 川越 聡一郎

特別研究員: 熊代 宗弘  
学術研究員: 服部 良一



### 最近の主要論文

Kawagoe S, Kumashiro M, Mabuchi T, Kumeta H, Ishimori K, \*Saio T. Heat-Induced Conformational Transition Mechanism of Heat Shock Factor 1 Investigated by Tryptophan Probe. *Biochemistry*. 61, 2897-2908, 2022.

Rizzolo K, Yu AYH, (16名), Saio T, \*Houry WA. Functional cooperativity between the trigger factor chaperone and the ClpXP proteolytic complex. *Nat. Commun.* 12, 281, 2021 (a).

Kawamukai H, (29名), \*Saio T, \*Yoshizawa T, \*Mori E. C9orf72-derived arginine-rich poly-dipeptides impede phase modifiers. Nanaura H, *Nat. Commun.* 12, 5301, 2021 (b).

Kawagoe, S., Nakagawa, H., Kumeta, H., Ishimori, K., \*Saio, T. Structural insight into proline cis/trans isomerization of unfolded proteins catalyzed by the trigger factor chaperone. *J. Biol. Chem.* 293, 15905-15106, 2018.

\*Saio, T., Kawagoe, S., Ishimori, K., \*Kalodimos, C.G. Oligomerization of a molecular chaperone modulates its activity. *eLife* 7, e35731, 2018.



基幹研究部門

## 診療分野

松久 宗英 教授

<https://www.iams.tokushima-u.ac.jp/dtrc/matuhisa@tokushima-u.ac.jp>

- 2003年 大阪大学大学院病態情報内科学 助手
- 2009年 大阪大学大学院内分泌代謝内科学 講師
- 2010年 徳島大学糖尿病臨床・研究開発センター 特任教授
- 2017年 徳島大学先端酵素学研究所 糖尿病・臨床研究開発センター センター長・教授
- 2023年 徳島大学先端酵素学研究所 所長 糖尿病臨床・研究開発センター長・教授

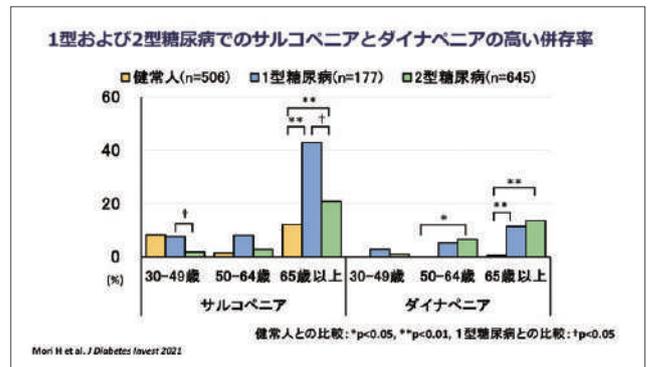
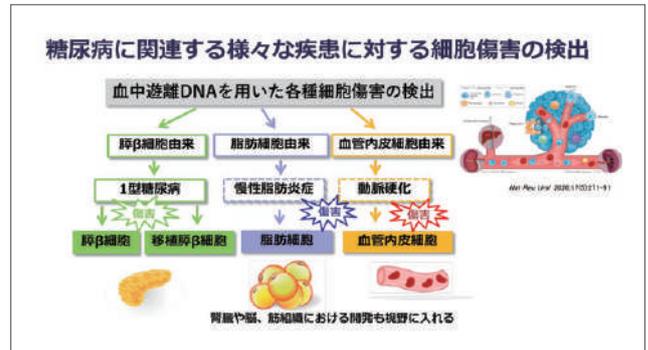
## 糖尿病の基礎的・臨床的な検討

世界的に重大な課題となっている糖尿病を克服することは、平成5年から長きにわたり糖尿病死亡率国内ワースト1であった徳島県にとって最も重要な課題である。このため、国内で類例のない戦略的な研究体制として、徳島大学に糖尿病臨床・研究開発センターが設立された。

糖尿病臨床・研究開発センターは、「1.地域の医療をけん引する徳島大学病院での糖尿病診療を充実させ、県内各医療機関との医療連携を推進する、2.学内外とのグローバル連携および局所横断連携に基づく先進的な糖尿病研究開発を行う、3.卓越した基礎研究成果を臨床へつなげるトランスレーショナルリサーチの展開と臨床試験の推進を行う、4.産学官連携推進を支援する知財活動を行う、5.実際の医療の現場で先進的医療を行う糖尿病関連医療人の人材育成を行う」ことを目標としている。

この実現のために、糖尿病臨床・研究開発センターの診療部門においては以下の取り組みを推進している。

- ・臨床面では、血糖マネジメントが最も困難である1型糖尿病診療を充実させることが糖尿病治療の改革につながると考え、先進的医療である持続血糖モニタリングや血糖マネジメントの自動化が進むインスリンポンプの臨床応用を推進しており、徳島大学病院は国内でも有数の先進糖尿病治療の導入病院となった。これにより、若手医師やコメディカルの育成にも大いに貢献している。また、院内連携として、人工臓器を用いた周術期患者管理や、高度肥満症例への減量・代謝改善手術など先進的医療を推進している。
- ・地域医療を改革するために不可欠なデジタル化医療を推進することを目的として、ICT医療情報連記基盤「阿波あいネット」の運営に積極的に関わりながら、糖尿病患者向け治療アプリ「電子糖尿病ダイアリー」の開発や、遠隔栄養指導の技術開発を行っている。
- ・臨床のアンメットニーズに応える基礎研究として、細胞特異的なDNAメチレーション状態を利用して血液中から細胞特異的な傷害を検出する方法を開発した (Okada A et al. J Diabetes Investig. 2022 Jul;13(7):1140-1148)。この方法により、糖尿病の本態であるインスリンを分泌する膵β細胞の傷害を検出でき、1型糖尿病での病勢診断や、膵臓移植後の移植臓器障害の検出技術として大阪大学と共同研究を行っている。また、同技術を他の細胞にも応用することを進め、血管内皮細胞障害や脂肪組織傷害の可視化を進めている。
- ・超高齢化を迎えている地域特有の課題を克服する臨床研究として、高齢糖尿病患者に特有な筋障害に注目し、加齢性筋萎縮であるサルコペニアとともに筋萎縮を伴わないダイナペニアが糖尿病合併症であることを突き止め、その治療法の開発を栄養療法と運動療法の両面から進めている。
- ・産官学連携を推進するため、これらの研究は大塚製薬工場、ニッスイ、シスメックス、Welbyなど国内企業との共同研究として実施している。



## STAFF

- 准教授：黒田 暁生
- 講師：森 博康
- 特任助教：岡田 朝美
- 技術補佐員：藤 馨 (徳島大学病院 糖尿病対策センター併任)
- 大学院生：谷口 諭
- 教務補佐員：富永 ゆかり
- 教務補佐員：鈴木 麗子
- 専門研究員：市原 靖子
- 事務補佐員：浅野 弥生



## 最近の主要論文

Mori H, Tokuda Y, Yoshida E, Uchida K, Matsuhisa M: Chronic intake of a meal including alaska pollack protein increases skeletal muscle mass and strength in healthy older women: a double-blind randomized controlled trial. *J Nutr* 152(12):2761-2770, 2023

Okada A, Yamada-Yamashita M, Tominaga Y, Jo K, Mori H, Suzuki R, Ishizu M, Tamaki M, Akehi Y, Takashi Y, Koga D, Shimokita E, Tanihara F, Kurahashi K, Yoshida S, Mitsui Y, Masuda S, Endo I, Aihara KI, Kagami S, Abe M, Ferreri K, Fujitani Y, Matsuhisa M, Kuroda A: Novel method utilizing bisulfite conversion with dual amplification-refractory mutation system polymerase chain reaction to detect circulating pancreatic β-cell cfDNA. *J Diabetes Investig* 13(7):1140-1148, 2022

Mitsui Y, Kuroda A, Ishizu M, Mori H, Kurahashi K, Kondo T, Yoshida S, Akehi Y, Aihara K, Endo I, Abe M, Matsuhisa M: Basal insulin requirement in patients with type 1 diabetes depends on the age and body mass index. *J Diabetes Investig* 13(2):292-298, 2022

Hata S, Mori H, Yasuda T, Irie Y, Yamamoto T, Umayahara Y, Ryomoto K, Yoshiuchi K, Yoshida S, Shimomura I, Kuroda A, Matsuhisa M: A low serum IGF-1 is correlated with sarcopenia in subjects with type 1 diabetes mellitus: Findings from a post-hoc analysis of the iDIAMOND study. *Diabetes Res Clin Pract* 179:108998, 2021

2009年 京都大学大学院生命科学研究所 博士後期課程修了 博士 (生命科学)  
 2009年 京都府立医科大学大学院医学研究科 助教  
 2012年 国立循環器病研究センター研究所 上級研究員  
 2017年 Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) USIAS fellow  
 2020年 国立循環器病研究センター研究所 上級研究員  
 2022年 国立循環器病研究センター研究所 室長  
 2023年 徳島大学先端酵素学研究所 准教授

## 生体内でおきる「力」の作用を捉え、操作し、理解する

細胞内外で生じる「力」の作用は個体の形づくりに不可欠です。力の働きがないと、例えば骨は脆くなり、筋肉は萎縮し、心臓や血管は管腔が正確に形づくられません。ただし、力が大事であることが現象としてわかっている、力による生物学的機構（いわゆるメカノバイオロジー）の仕組みについては未だに理解がすすんでいません。私たちは発生生物学、生物物理学、細胞生物学などの分野を横断して進めてきたこれまでの研究を軸にして、ユニークなアプローチを付加することで、この謎を解き明かしたいと考えています。

生体力学シグナル分野は2023年7月よりスタートしました。現在、国内外の研究者と積極的に共同研究をすすめています。新しいチームに参加していただける方、質問がある方、どなたでも連絡をお待ちしています。

### 心臓管腔形成を調節する力学—細胞内シグナル

我々の身体は細胞が受け取る情報の違いに起因して、異なる特徴をもつ細胞集団を構成し、機能的組織を適切に形づきます。私たちはとくに「心臓の形づくり」に興味をもち、力学作用の理解を目指しています。研究対象として小型魚類であるゼブラフィッシュの初期胚を用い、生体イメージング解析から心臓を形づくる過程を捉えます。

これまでの研究から、時空間特異的かつ直接的な力学応答シグナルを見出し、心臓管腔の形成に関わることを明らかにしてきました。一方で、心臓は管腔形成期より継続的に拍動しています。力が恒常的に生じる心臓管腔内で、生体はどのように力学応答を適切に調節するのでしょうか？私たちは心臓形成期における力学応答シグナルに着目し、秩序立った血流循環のために働く心臓

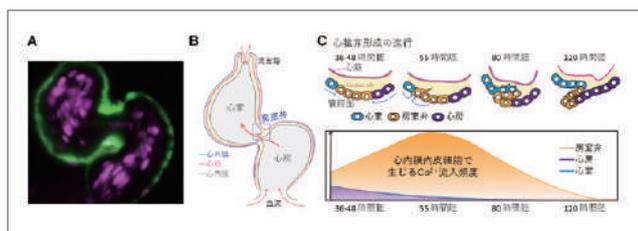


図1.ゼブラフィッシュ心臓管腔形成と力学応答シグナル(心内膜Ca<sup>2+</sup>流入)  
 A. ゼブラフィッシュ胚心臓心筋(緑)と血球(マゼンタ)の可視化像。B. 心房と心室の境界部に房室弁が形成される。房室弁は3層構造の管腔側に位置する心内膜からなる。C. 上部房室弁の早期形成過程。受精後2日から房室弁領域に位置する心内膜細胞が間質側に向かって移動を開始し、折りたたまれた構造が形成される。その後、細胞間の接着が弱まることでリフレッツ構造となり、血液を正常に送り出す機能的な弁が形成される(上図)。この形成過程に限定して、Ca<sup>2+</sup>流入が弁領域で強く認められる(下図)。

管腔形成機序の疑問を解き明かします。特にゼブラフィッシュ胚体内で生じる様々な力(血圧、血流、伸展、収縮、etc.)を切り分けて定量的に計測することを試み、管腔形成に関わる物理情報と生体シグナル応答の関係性を正しく評価します。そしてどのような力覚センサーを介するのか、また発生過程にとどまらず心疾患病態との関連に至るまで、作動原理の全容解明に取り組みます。

### 生体内で「力」操作を可能とする方法の新たな開発

多様な局面で作用する生理的な「力」の動きを知ることは容易くないですが、私たちはユニークな力操作法を開発することで直接的な力学作用を捉え、力学応答機構の理解を深めることを目指しています。これまで、ゲル素材ビーズを心臓管腔内に留める外科的手技を確立しました。ここで挿入されたビーズは拍動と血流を妨げることなく心拍動にあわせて管腔内で運動します。異所性の力発生がイメージング結果を基にした力学値シミュレーションから算出でき、心臓管腔を構成する心内膜では、ビーズの動きに依存した力学応答シグナルが観察できます。

さらなる検討として、力学的操作性に優れ、生体組織への影響が低く、かつ組織透過性が高い磁力に着目しています。新たに磁気ピンセット法を実装して、心臓管腔内に留置した磁気ビーズを胚体外から引っ張ることで定量可能な「力」を人為的に発生させる手技の開発に成功してきました。現在は異なる特性をもつ磁性体の活用や、磁気遺伝学の実現を目指し、磁力による分子—細胞—組織レベルの多階層生体機能操作と力学作用の検証に取り組んでいます。

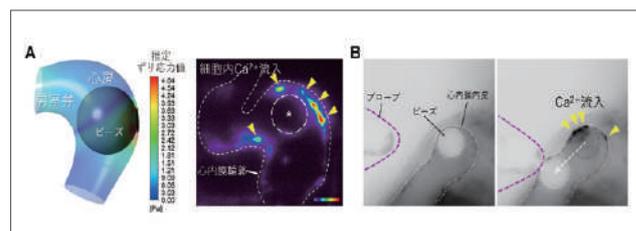


図2.個体内において力を操作する手法  
 A. 拍動と挿入したビーズの動きを基にした心房管腔内で発生する力のシミュレーションでは、心房拡張期から収縮が始まるとビーズが移動し、ビーズが近接する領域で異所的な強い力発生が観察される(左図)。また、実際に力の発生に依存して力学シグナル活性がみられる(右図)。B. ゼブラフィッシュ個体への磁気ピンセット法の応用。胚体外の磁気プローブを操作することで、心臓管腔内に留置した磁気ビーズ移動に伴う力が発生する。発生する力に直接依存して細胞内Ca<sup>2+</sup>流入(黄色矢頭)が誘導される。

### 最近の主要論文

Nakajima H, Ishikawa H, Yamamoto T, Chiba A, Fukui H, Sako K, Fukumoto M, Mattonet K, Kwon HB, Hui SP, Dobrova GD, Kikuchi K, Helker CSM, Stainier DYP\*, Mochizuki N\*. Endoderm-derived islet1-expressing cells differentiate into endothelial cells to function as the vascular HSPC niche in zebrafish. *Dev Cell* 58:224-238.e7, 2023.

Vignes H, Vegena-Pantoula C, Prakash M, Fukui H, Norden C, Mochizuki N, Jug F, Vermot J\*. Extracellular mechanical forces drive endocardial cell volume decrease during zebrafish cardiac valve morphogenesis. *Dev Cell* 57:598-609.e5, 2022.

Chow RW, Fukui H, Chan WX, Tan KSJ, Roth S, Duchemin A-L, Messaddeq N, Nakajima H, Liu F, Faggianelli-Conrozier N, Klymchenko A, Yap CH, Mochizuki N, Vermot J\*. Cardiac forces regulate zebrafish heart valve delamination by modulating Nfat signalling. *PLoS Biol* 20:e3001505, 2022.

Fukui H, Chow RW, Xie J, Foo YY, Yap CH, Minc N, Mochizuki N, Vermot J\*. Bioelectric signaling and the control of cardiac cell identity in response to mechanical forces. *Science* 374:351-354, 2021.

Ferreira RR, Pakula G, Klaeyle L, Fukui H, Vilfan A, Supatto W, Vermot J\*. Chiral cilia orientation in the Left-Right organizer. *Cell Rep* 25:2008-2016, 2018.

Fukui H, Miyazaki T, Chow RW, Ishikawa H, Nakajima H, Vermot J, Mochizuki N\*. Hippo signaling determines the number of venous pole cells that originate from the anterior lateral plate mesoderm in zebrafish. *eLife* 7:e29106, 2018.

2009年 総合研究大学院大学 生命科学研究所 生理科学専攻 修士(理学)  
 2009年 岡崎統合バイオサイエンスセンター ナノ形態生理研究室 特別研究員  
 2011年 Max Planck Institute of Biochemistry, Department of Molecular Structural Biology, PostDoc  
 2018年 東京大学大学院 医学系研究科 生体構造学分野 特任助教  
 2020年 東京大学大学院 医学系研究科 生体構造学分野 特任講師  
 2023年 徳島大学 先端酵素学研究所 准教授

## 生体膜における分子複合体を直接「観る」ことで膜機能の解明を目指す

全ての生物において“細胞膜”は、細胞内外の隔離をはじめ、生命現象において様々な機能を担っています。したがって、生命現象のさらなる理解には、細胞における膜機能の解明が重要であると考えられます。当研究室では、クライオ電子線トモグラフィー（クライオET）およびクライオ集束イオンビーム（クライオFIB）を用いた構造解析を主な手法として、生体膜機能の解明を目指しています。

### 1. オートファジーにおける隔離膜動態の研究

オートファジーは、細胞内における不要な構造を分解することでタンパク質やオルガネラの品質管理などを担う、生命の維持に重要な現象であることが知られています。オートファジーでは、隔離膜という二重の脂質二重膜を持つ特徴的な膜構造が分解対象を包み込みながら伸長しオートファゴソームを形成します。そして、オートファゴソームがリソソームもしくは液胞と融合することで、対象物の分解を行います。オートファジーにおいて、隔離膜がどのように形成され、どのようにしてオートファゴソームへの構造の変化をもたらす分子基盤はいまだに不明です。本研究では、細胞内での隔離膜の形成過程を観察することで、隔離膜の形態変化を担う構造基盤および膜動態の作動原理を解明することを目指します。

### 2. 古細菌における膜機能の研究

古細菌は地球上のいたるところに生息しており、高温、高pH、高塩濃度などの極限環境において生息している古細菌も存在します。一般的な古細菌は細胞壁を有していますが、特定の古細菌は細胞壁をもたないにもかかわらず過酷な環境に生息している種も存在します。私たちは高温、強酸性環境で生息しているが細胞壁をもたない古細菌に着目し、この古細菌の細胞膜がどのようにして極限環境に適応しているのかを解明することを目指します。

### 3. クライオFIB用凍結生物試料作製法の開発

クライオFIBを用いて凍結生物試料を微細加工することによって、核などの細胞内深部構造をクライオ電子線トモグラフィーで観察することが可能となりました。しかしながら、生物試料の導電性が悪いことから、作製したラメラの帯電による観察像の歪み等の問題があります。そのため、私たちは試料のクライオFIB用に試料の帯電を抑えた凍結生物試料作製法の開発を行うことで、クライオFIBとクライオETを組み合わせた構造解析法の高効率化を目指します。

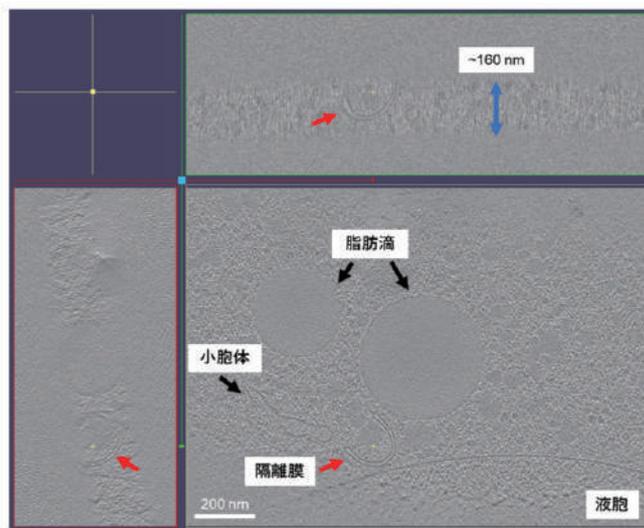


図1. 酵母細胞内隔離膜のクライオ電子線トモグラフィー像

### 最近の主要論文

Gipson P, Fukuda Y, Danev R, Lai Y, DH, Baumeister W, Brunger AT. Morphologies of synaptic protein membrane fusion interfaces. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 114:9110-9115 (2017).

Fukuda Y, Beck F, Plitzko JM, Baumeister W. In situ structural studies of tripeptidyl peptidase II (TPPII) reveal spatial association with proteasomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 114:4412-4417 (2017).

Fukuda Y, Laugks U, Lučić V, Baumeister W, Danev R. Electron cryotomography of vitrified cells with a Volta phase plate. *J. Struct. Biol.* 190:143-154 (2015)

Asano S, Fukuda Y, Beck F, Aufderheide A, Förster F, Danev R, Baumeister W. A molecular census of 26S proteasomes in intact neurons. *Science* 347:439-442 (2015)

- 2008年 東京大学大学院 農学生命科学研究科 応用生命化学専攻博士課程修了
- 2008年 京都大学 化学研究所附属バイオインフォマティクスセンター 特定研究員
- 2010年 科学技術振興機構 さきがけ 専任研究員
- 2015年 医薬基盤・健康・栄養研究所 プロジェクト研究員
- 2021年 医薬基盤・健康・栄養研究所 プロジェクトリーダー (現職)
- 2022年 徳島大学 先端酵素学研究所 特任教授 (現職)
- 2023年 医薬基盤・健康・栄養研究所 AI健康・医薬研究センター 副センター長 (現職)

## 診療情報やオミックスデータなどを創薬につなげる

バイオインフォマティクス分野では、AI (人工知能) / ML (機械学習) の手法を用いて診療情報やオミックスデータ (生体分子を網羅的に測定したデータ) の解析を行うことによって創薬支援につなげることを目指した研究を行っています。また、創薬支援を目的としたデータベースの構築及びデータベース構築そのものを支援するプラットフォームの開発を進めています。

### データ駆動的な患者層別化と創薬標的探索

診療情報とオミックスデータを紐づけて解析するための解析手法を開発し、病気のフェノタイプとの関連が示唆される生体分子を検出することによって、患者層別化を行うアプローチを進めています。診療情報は、はい/いいえなどのカテゴリ変数で記載される項目や強度などを示す数値 (離散変数)、測定結果などを示す数値 (連続変数) など異なるタイプの項目が混在する傾向があります。一方、オミックスデータは測定結果であれば連続変数の行列として取得されることから、診療情報とオミックスデータを各項目のデータタイプに依存することなく紐づけて解析するためにはどのような解析を行えば良いかを考える必要があります。当研究室で開発された解析手法を用いて

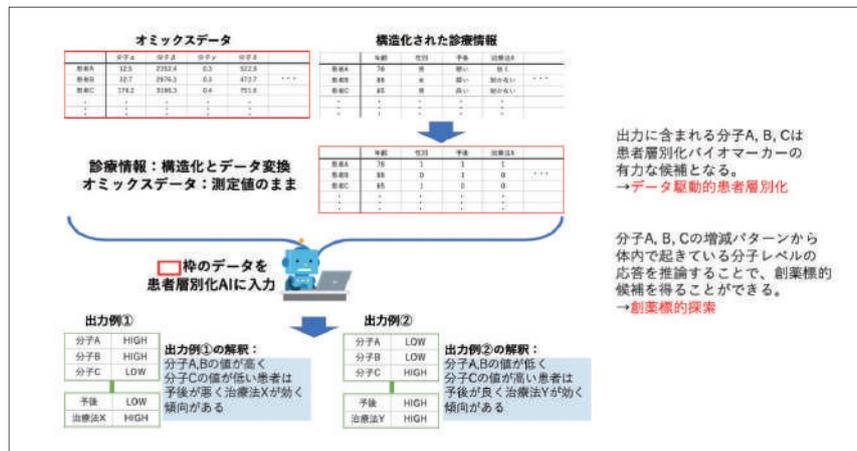
診療項目と生体分子の連関を出力し、その結果を介して患者層別化を実施することにより、共通点のある患者グループにおいてどのような生体分子が創薬標的になりうるかをデータ駆動的に提示することができます。

### 各種データベースの構築支援

創薬支援を目的として収集された大規模なオミックスデータセットを格納したデータベースや、複数の研究機関がそれぞれ独自に収集したデータを一拠点で収集・管理するためのデータベース構築を進めています。その他、メタデータを付随させたオミックスデータのデータベースを簡単に構築できるようにするプラットフォームの開発を行っています。

### オミックスデータを用いた化合物の毒性発現メカニズム推定

化合物を実験動物に投与した際に得られる遺伝子発現プロファイルを用いて、毒性発現にどのような生体イベントが関与しているのかを既存データベースやバイオインフォマティクスツールを用いて推定するパイプライン構築を行っています。



### 最近の主要論文

Natsume-Kitatani, Y., Itoh, M. N., Takeda, Y., Kuroda, M., Hirata, H., Miyake, K., ... & Ueda, N. (2022). Data-driven patient stratification and drug target discovery by using medical information and serum proteome data of idiopathic pulmonary fibrosis patients. (preprint)

Hosomi, K., Saito, M., Park, J., Murakami, H., Shibata, N., Ando, M., ..., Natsume-Kitatani, Y., ..., & Kunisawa, J. (2022). Oral administration of Blautia wexlerae ameliorates obesity and type 2 diabetes via metabolic remodeling of the gut microbiota. *Nature communications*, 13(1), 4477.

Otaki, M., Hirane, N., Natsume-Kitatani, Y., Nogami Itoh, M., Shindo, M., Kurebayashi, Y., & Nishimura, S. I. (2022). Mouse tissue glycome atlas 2022 highlights inter-organ variation in major N-glycan profiles. *Scientific reports*, 12(1), 17804.

Watanabe, R., Kawata, T., Ueda, S., Shinbo, T., Higashimori, M., Natsume-Kitatani, Y., & Mizuguchi, K. (2022). Prediction of the Contribution Ratio of a Target Metabolic Enzyme to Clearance from Chemical Structure Information. *Molecular Pharmaceutics*, 20(1), 419-426.

Sohrab, M. G., Duong, K. N., Masami, I., Topić, G., Natsume-Kitatani, Y., Kuroda, M., ... & Takamura, H. (2022, November). BiomedCurator: Data Curation for Biomedical Literature. In Proceedings of the 2nd Conference of the Asia-Pacific Chapter of the Association for Computational Linguistics and the 12th International Joint Conference on Natural Language Processing: *System Demonstrations* (pp. 63-71).

Hioki, K., Hayashi, T., Natsume-Kitatani, Y., Kobiyama, K., Temizoz, B., Negishi, H., ... & Ishii, K. J. (2022). Machine learning-assisted screening of herbal medicine extracts as vaccine adjuvants. *Frontiers in Immunology*, 13, 847616.



重点研究部門

## 生体防御病態代謝研究分野

木戸 博 特任教授

kido@tokushima-u.ac.jp

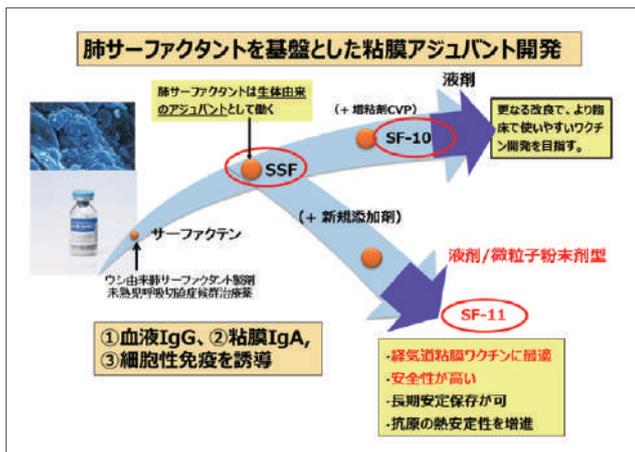
1977年 徳島大学大学院医学研究科博士課程修了、附属病院医員  
 1979年 米国ロッシュ分子生物学研究所 研究員  
 1981年 徳島大学 助手  
 1989年 徳島大学 助教授  
 1993年 徳島大学 教授  
 2013年 徳島大学 特任教授 (名誉教授)

## 酵素・蛋白質の基礎研究とトランスレーションリサーチ

### 1. 安全で有効な粘膜アジュバント開発

(各種感染症、アレルギーワクチン開発研究)

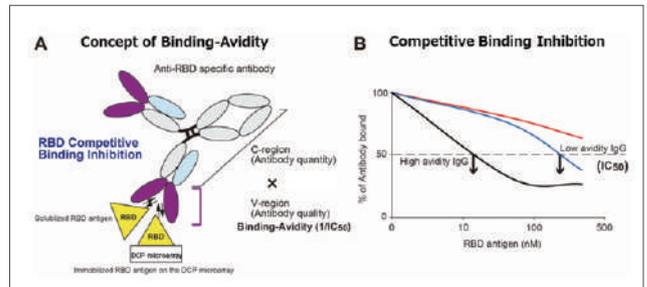
従来からのアジュバントは、そのほとんどが病原体成分に由来する樹状細胞活性化剤で、抗体誘導効果が増加するほど炎症と自己免疫などのアジュバント病のリスクが増加します。我々は、体内成分の肺サーファクタントに極めて有効な粘膜アジュバント作用、抗原運搬作用を見出したことから、人工合成肺サーファクタントSSFとその誘導体SF-10、SF-11を用いた安全で有効なワクチン開発を実施しています。具体的には、呼吸器感染症のインフルエンザ、COVID-19ワクチン、国民病といわれているアレルギー（食物アレルギー、花粉症等）治療用、予防用ワクチンで、それぞれのワクチンの非臨床試験が終了して、治験の準備段階にあります。



### 2. 高性能蛋白チップを用いた抗原結合親和性 (Binding-Avidity) 抗体価測定

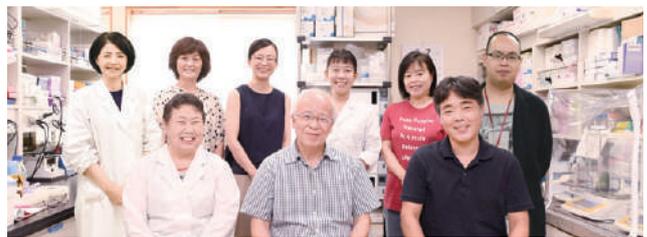
これまで世界で実施されている全ての抗体価測定は、抗体の定常領域認識2次抗体で抗体濃度のみ測定していたため、抗体機能の定量的評価がで

きず抗体価の診断性能は低い状態にありました。我々は抗体の可変領域が担う抗原補足力を高性能DCP蛋白チップで定量評価するシステムを完成したことから、抗体量×抗原結合親和性 (Binding-Avidity: 1/IC50) で抗体機能を評価するシステムを完成させた。このパラメーターは、感染症領域におけるIgGの感染防御能や、アレルギー領域におけるアレルギーやアナフィラキシーの発症予測を可能にしました。



### STAFF

特任助教：高橋 悦久  
 特任助教：木本 貴士  
 学術研究員：亀田 桂子  
 特任研究員：堺 聡子  
 教務補佐員：品原 和加子  
 教務補佐員：澤淵 貴子  
 教務補佐員：坂井 利佳  
 教務補佐員：塩田 麻由美



### 最近の主要論文

Ken-ichi Nagakura, et al. Effect of maternal egg intake during the early neonatal period and risk of infant egg allergy at 12 months among breastfeeding mothers. A randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 6(7):e232318 (2023)

Takashi Kimoto, et al. Induction of systemic, mucosal, and cellular immunity against SARS-CoV-2 in mice vaccinated by trans-airway with a S1 protein combined with apulmonary surfactant-derived adjuvant SF-10. *Influenza and other respiratory viruses*. 17(3):e131191 (2023)

Keiko Kameda, et al. A murine model of food allergy by epicutaneous adjuvant-free allergen sensitization followed by oral allergen challenge combined with Aspirin for enhanced detection of hypersensitivity manifestations and immunotherapy monitoring. *Nutrients*. 15:757(2023)

Miori Sato, et al. Diagnostic performance of IgE avidity for hen's egg allergy in young infants. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 8(7):2417-2420.e6 (2020)

Osamu Natsume, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 389:276-286 (2017)

2001年 熊本大学大学院 博士課程修了 医学博士  
 2001年 熊本大学医学部附属病院代謝内科 医員  
 2003年 ニューヨーク大学医学部スカポール研究所 研究員  
 2008年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 教授  
 2016年 徳島大学藤井節郎記念医学科学センター センター長 (兼任)  
 2016年 徳島大学先端酵素学研究所 教授  
 2016年 徳島大学先端酵素学研究所 副所長 (兼任)

## 小胞体ストレス応答と統合的ストレス応答から迫る生体機能調節機構の解明

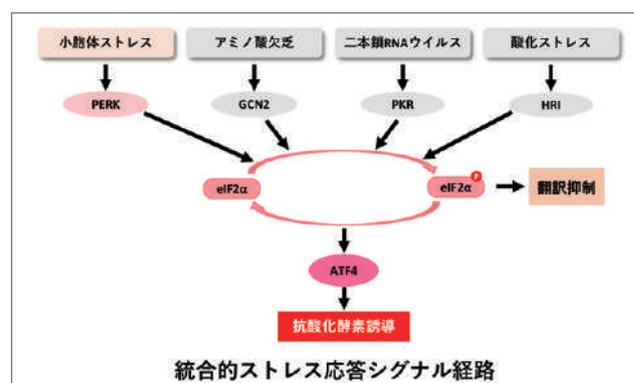
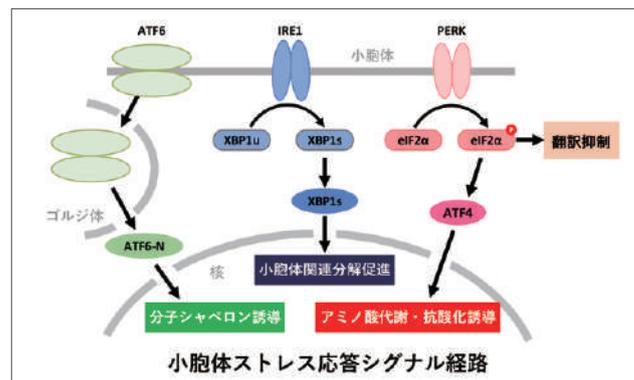
タンパク質は生命活動の基盤となる要素であり、タンパク質の恒常性(プロテオスタシス)は、生命活動を維持し、健康を保つために不可欠です。当研究室では、プロテオスタシスに重要な小胞体ストレス応答や統合的ストレス応答の研究を通じて、疾患発症機序解明や新たな治療法開発に貢献したいと考えています。

### 小胞体ストレス応答による病態形成機構

我々は糖尿病の研究から小胞体ストレスに出会い [PNAS (2001) 98, 10845, JCI (2002) 109, 525]、その後は小胞体ストレス応答研究へと大きく舵取ってきました [Cell (2006) 126, 727]。小胞体ストレス応答は全ての細胞で起こるので、生理的あるいは病的状態での小胞体ストレス応答の意義を解明するために、小胞体ストレス応答の制御や実行因子の臓器特異的ノックアウトマウスを作成して解析をしています。これまでに、PERK 経路の下流の実行因子 ATF4 を膵β細胞でノックアウトしたマウスの解析から、生理的な状態でのインスリン分泌や糖尿病状態での膵β細胞の独自性維持にATF4が必須であることを見出しました [Mol Metab (2021) 54, 101338]。また国内外の共同研究により、小胞体ストレス応答が、自然免疫応答調節 [Cell (2019) 177, 1201] など始めとする様々な病態形成に関与することを明らかにしました。さらに、国内外の製薬会社とも共同研究して、小胞体ストレスが関与する疾患治療薬シーズを発見しました [eLife (2019) 8, e43302, Cell Chem Biol (2022) 29, 996]。小胞体ストレス応答は、小胞体でのタンパク質の品質管理に留まらない幅広い細胞機能の制御に関与することが、現在では明らかになっており、さらなる研究で全容解明に迫ります。

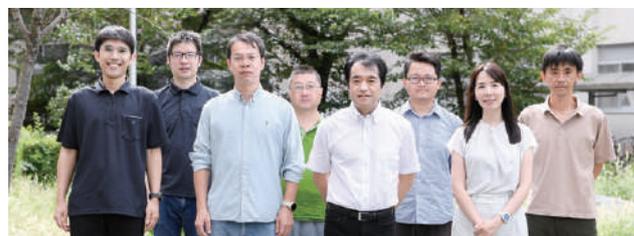
### 統合的ストレス応答による病態形成機構

統合的ストレス応答の活性化による影響のみを解析するために、臓器特異的に統合的ストレス応答のみを任意に活性化できる遺伝子改変マウスを樹立しています。これらの解析から統合的ストレス応答は、細胞に普遍的なタンパク質の翻訳制御などのプロテオスタシスの制御以外に、プロテオスタシスとは直接関係しない細胞内シグナルともクロストークして代謝などを調節することがわかってきました。我々はこれまでに、肝臓ではC/EBPファミリー転写因子を介して糖や脂質代謝を調節すること [Cell Metab (2008) 7, 520]、骨格筋ではFGF21を分泌して褐色脂肪細胞でのエネルギー消費を亢進させること [FASEB J (2016) 30, 798]、脂肪細胞ではGDF15を分泌して食欲を抑制すること [iScience (2021) 24, 103448] など、統合的ストレス応答の活性化は生理機能調節に必要であることを見出しました。生理的あるいは病的状態での統合的ストレス応答の意義を、今後の研究でさらに明らかにしていきます。



### STAFF

准教授：三宅 雅人  
 助教：濱田 良真



### 最近の主要論文

Miyake M, Sobajima M, Kurahashi K, Shigenaga A, Denda M, Otaka A, Saio T, Sakane N, Kosako H, Oyadomari S. Identification of an endoplasmic reticulum proteostasis modulator that enhances insulin production in pancreatic β cells. *Cell Chem Biol* 29, 996-1009 (2022).

Du Q, Wu J, Fischer C, Seki T, Jing X, Gao J, He X, Hosaka K, Tong L, Yasue A, Miyake M, Sobajima M, Oyadomari S, Sun X, Yang Y, Zhou Q, Ge M, Tao W, Yao S, Cao Y. Generation of mega brown adipose tissue in adults by controlling brown adipocyte differentiation in vivo. *PNAS* 119, e2203307119 (2022).

Miyake M, Zhang J, Yasue A, Hisanaga S, Tsugawa K, Sakaue H, Oyadomari M, Kiyonari H, Oyadomari S. Integrated stress response regulates GDF15 secretion from adipocytes, preferentially suppresses appetite for a high-fat diet and improves obesity. *iScience* 24, 103448 (2021).

Li J, Inoue R, Togashi Y, Okuyama T, Satoh A, Kyohara M, Nishiyama K, Tsuno T, Miyashita D, Kin T, Shapiro AMJ, Chew RSE, Keong Teo AK, Oyadomari S, Terauchi Y, Shirakawa J. Imglimin ameliorates β-cell apoptosis by modulating the endoplasmic reticulum homeostasis pathway. *Diabetes* 71, 424-439 (2021).

Kitakaze K, Oyadomari M, Zhang J, Hamada Y, Takenouchi Y, Tsuboi K, Inagaki M, Tachikawa M, Fujitani Y, Okamoto Y, Oyadomari S. ATF4-mediated transcriptional regulation protects against β-cell loss during endoplasmic reticulum stress in a mouse model. *Mol Metab* 54, 101338 (2021).

1994年 東京医科歯科大学大学院博士課程修了 医学博士  
 1995年 セントジュード小児研究病院 博士研究員  
 2003年 東京医科歯科大学大学院免疫アレルギー学 准教授  
 2012年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 教授  
 2016年 徳島大学先端酵素学研究所 教授

## 免疫アレルギー疾患の謎を次世代シーケンサーとモデルマウスで解明する

臨床的に重要な疾患 (=罹患者 and/or 死亡率の高い疾患) の多くは、遺伝的要因と環境要因の両者が関与して発症することが明らかになってきています。その遺伝的要因の解明には、全ゲノム中の1塩基の突然変異が原因で発症する単一遺伝子病の研究が大きな貢献を果たしてきました。私たちは、小児科医として患者さんを診療する中で、高IgE症候群という興味深い臨床症状を呈する患者さんを見だし、その病因・病態の解明、新規治療法開発を目的として研究を開始しました。

### 高IgE症候群の病因の解明

高IgE症候群はアトピー性皮膚炎、高IgE血症、骨粗鬆症、黄色ブドウ球菌による皮膚膿瘍と肺炎、真菌感染症、脊椎側弯症などのさまざまな臨床症状を呈する遺伝性難病です。比較的頻度の高い疾患であるにもかかわらず、その原因は40年以上に渡り不明で、そのため治療法も対症療法以外ありませんでした。

私たちは、高IgE症候群症例のサイトカインのシグナル伝達を検討し、常染色体劣性遺伝の高IgE症候群においてはチロシンキナーゼTYK2のナンセンス変異が、常染色体優性遺伝の高IgE症候群においては転写因子STAT3の片アレルのドミナントネガティブ変異がその原因であることを明らかにしました。しかし約3分の1の高IgE症候群の原因は現在でも不明で、次世代シーケンサーを用いてその病因を解明していきます。

### 高IgE症候群の病態の解明

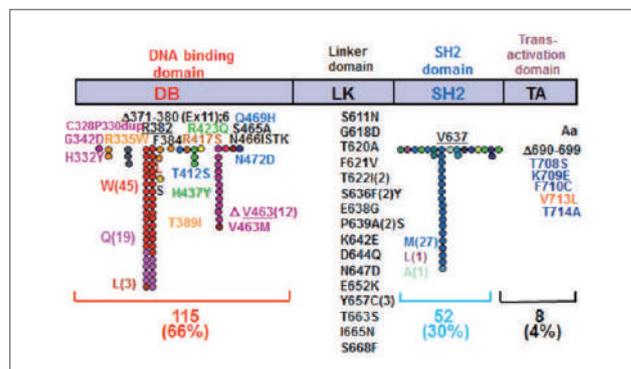
高IgE症候群の原因遺伝子が明らかになっても、STAT3分子は50以上のシグナル伝達経路に関与しているため、どのようにして高IgE血症、アトピー性皮膚炎、黄色ブドウ球菌感染症、骨粗鬆症を起こすかは判りませんでした。そこで患者由来細胞を用いて、病態形成メカニズムを検討し、黄色ブドウ球菌感染症が皮膚と肺に限局して発症するのは、T細胞のTh17細胞分化障害が存在し、上皮細胞がIL-17依存性にβ-defensin等の黄色ブドウ球菌を排除する物質を産生するためであることを見だししました。さらに、アトピーの発症には、樹状細胞におけるIL-10のシグナル伝達障害とそれによる誘導性抑制性T細胞 (iTreg cell) の分化障害に関与していることを明らかにしました。

現在はSTAT3のドミナントネガティブ変異体を全身に発現する高IgE症候群のモデルマウスの樹立し、このマウスを詳細に検討して病態解明を加速しています。

### アトピーに対する新規治療法の開発

ヒト血液中のIgE量は、アトピー性疾患の発症率と強い相関を示します。すなわち、血清IgE値が高いほどアトピー性疾患の発症率が高くなります。さ

らに、血清IgEを中和抗体 (omalizumab; ソレア®) で低下させることにより、ほとんどのアトピー性疾患の臨床症状は改善しますが、この中和抗体は非常に高価なため、既存治療に抵抗性の重症気管支喘息以外では適応となっていません。そこでヒト高IgE症候群の高IgE血症のメカニズムを明らかにすることから、血清IgEの新たな制御法を見いだすことを目指して研究を展開しています。



### 高IgE症候群の原因遺伝子変異

180家系の高IgE症候群症例から同定されたSTAT3の遺伝子変異。突然変異はSTAT3のDNA結合領域 (DB) とSH2領域に集中し、1アミノ酸置換またはフレームシフトを伴わない小さなアミノ酸欠失である。コドン382のアルギニン (R382)、コドン463のバリン (V463)、コドン637のバリン (V637) が突然変異のホットスポットで全体の半数以上を占め、残りは40種類以上の多様な変異である。

### STAFF

技術補佐員：峯岸 志津子  
 技術補佐員：井上 史子



### 最近の主要論文

Minegishi Y. The signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) at the center of the causative gene network of the hyper-IgE syndrome. *Current Opinion in Immunology* 80:102264 (2023)

Ogishi M, Minegishi Y, Casanova J-L, Boisson-Dupuis S. Impaired IL-23-dependent induction of IFN-γ underlies mycobacterial disease in patients with inherited TYK2 deficiency. *J Exp Med*. 219: e20220094 (2022)

Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome, 2021 update. *Allergol Int*. 70:407-414 (2021)

Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya et al., Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature*. 448, 1058-1062 (2007)

1998年 徳島大学医学部栄養学科 卒業  
 2000年 徳島大学大学院栄養学研究所 修了  
 2011年 医学博士取得（徳島大学にて論文により学位取得）  
 2011年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 特任助教  
 2016年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 講師  
 2016年 徳島大学先端酵素学研究所 准教授  
 2023年 徳島大学先端酵素学研究所 教授

## T細胞の教育器官である胸腺の機能を司る胸腺微小環境の研究から、生命システムの頑強性と適応性の原理解明を目指す

免疫応答の司令塔として生体防御の中心的役割を担うTリンパ球は、造血幹細胞に由来し胸腺で分化し選択されます。私たちは、胸腺の機能を特徴づける胸腺上皮細胞を中心に、この細胞がどのようにTリンパ球の分化と選択を制御するのか、胸腺微小環境の分子本態解明に視点を据えて研究しています。生命システムの頑強性と適応性の原理解明につながるからです。免疫疾患発症機構の解明と根本的治療法の開発が展望されるからです。

胸腺におけるTリンパ球の分化過程には、生体にとって有用な幼若Tリンパ球だけが成熟を許される「正と負の選択」のプロセスが内包されており、この選択プロセスは「自己と非自己を識別し非自己のみを攻撃する」という、私たち人間が地球上で健康に生きていくために必要な免疫システムの根幹的性状の形成に不可欠です。胸腺皮質にて分化を開始したTリンパ球は、任意の特異性を持つ抗原レセプターを発現し、外来抗原に対して認識特異性を持ち得る細胞のみが有用な細胞の候補として生存と成熟を誘導され髄質へと移動します（正の選択）。胸腺髄質では、自己の生体成分に強く反応してしまう認識特異性を持つ細胞は有害な細胞として排除され（負の選択）、また、自己寛容の保証を担う制御性T細胞の生成が誘導されることによって、自己生体への寛容確立がもたらされます。

### 胸腺髄質微小環境の形成機構

胸腺髄質上皮細胞はあらゆる組織に特異的な抗原を発現し、分化途上にあるT細胞に提示することでT細胞の負の選択や制御性T細胞の生成を制御します。胸腺髄質上皮細胞は非常に多様な細胞集団で構成されています（図1）。私たちは、正の選択をうけて成熟するTリンパ球が胸腺皮質から髄質へと移動するには髄質上皮細胞に発現されるCCR7ケモカインシグナルが

必須であり、複数種あるCCR7リガンドの中でも、CCL21 Ser 依存性の髄質移動が中枢性自己寛容の確立に必須であることを明らかにしました。しかしながら、多様な髄質上皮細胞亜集団がどのように形成されているのか、亜集団形成機構の全容は解明されていません。私たちは、CCL21を発現する胸腺上皮細胞を中心とした髄質上皮細胞の分化機構研究と分子機構研究を進めることで、胸腺髄質微小環境の形成機構の解明を目指しています。

### 加齢に伴う胸腺退縮機構

胸腺は生体を構成する器官の中で最も早期に加齢により退縮し、ヒトでは、生後1年齢頃から胸腺の退縮が開始されるとも言われています。胸腺の退縮は、胸腺上皮細胞の変容が原因であることが示唆されていますが、その基盤となるメカニズムは明らかにされていません。私たちは、胸腺退縮における胸腺上皮細胞での代謝やオートファジー機能、細胞内シグナルの研究から、胸腺上皮細胞の老化制御機構の解明を目指しています。その中でも、最近、in vitroではオートファジー分解に関与することが示唆される分子をマウスの胸腺上皮細胞で特異的に欠損すると、胸腺の退縮が促進されることを見出しました。現在、胸腺上皮細胞において、このオートファジー関連分子がどのように胸腺退縮を制御するのか、詳細な解析を進めています。

また、胸腺退縮は獲得免疫機能の低下と関連し、免疫機能にとっては不都合であるにもかかわらず、なぜ、生体を構成する器官の中でも最も早期に退縮する必要があるのか、生体における胸腺退縮の意義は明らかにされていません。私たちは、胸腺の退縮が抑制される遺伝子改変モデルマウスを活用し、生体における胸腺退縮の意義を解明する研究を進めています。

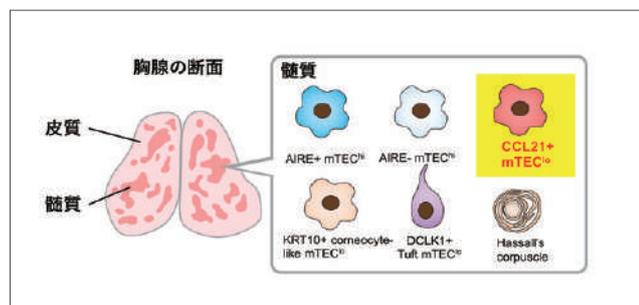


図1. 胸腺内の多様な髄質上皮細胞集団

### STAFF

特任助教：藤森 さゆ美



### 最近の主要論文

Fujimori S, Ohigashi I, Abe H, Matsushita Y, Katagiri T, Taketo MM, Takahama Y, Takada S. Fine-tuning of  $\beta$ -catenin in mouse thymic epithelial cells is required for postnatal T-cell development. *eLife* (2022) 11:e69088.

Ohigashi I, Matsuda-Lennikov M, Takahama Y. Peptides for T cell selection in the thymus. *Peptides* (2021). 146:170671.

Ohigashi I, Takahama Y. Specific impact of  $\beta$ 5t on proteasome subunit composition in cortical thymic epithelial cells. *Cell Reports* (2021) 36:109657.

Ohigashi I, Takahama Y. Thymoproteasome optimizes positive selection of CD8+ T cells without contribution of negative selection. *Advances in Immunology* (2021) 149:1-23.

Ohigashi I, Frantzeskakis M, Jacques A, Fujimori S, Ushio A, Yamashita F, Ishimaru N, Yin D, Cam M, Kelly MC, Awasthi P, Takada K, Takahama Y. The thymoproteasome hardwires the TCR repertoire of CD8+ T cells in the cortex independent of negative selection. *Journal of Experimental Medicine* (2021) 218:e20201904.

|       |                              |
|-------|------------------------------|
| 2005年 | 東京大学医科学研究所腫瘍分子医学分野 博士研究員     |
| 2006年 | ハーバード大学医学部マサチューセッツ総合病院 博士研究員 |
| 2009年 | 神戸大学大学院医学研究科分子細胞生物学部門 助教     |
| 2013年 | 神戸大学大学院医学研究科病態シグナル学部門 特命助教   |
| 2015年 | 神戸大学大学院医学研究科病態シグナル学部門 特命講師   |
| 2019年 | 神戸大学大学院医学研究科病態シグナル学部門 特命准教授  |
| 2023年 | 徳島大学先端酵素学研究所病態シグナル学分野 教授     |

## 脳神経系における細胞接着分子の機能解明

神経細胞はシナプスを介して他の神経細胞と神経回路を形成し、高度な脳機能を制御しています。近年の様々な研究から、アルツハイマー型認知症 (AD) や複合型認知症などの神経変性疾患では、神経細胞の周囲に存在するアストロサイトやミクログリアなどのグリア細胞や、血管などの変容によって引き起こされる脳内環境の変化が、病態の発症と進行に寄与していると考えられています。私共は、神経細胞-グリア細胞-脳血管の二者・三者共培養系を用いて、神経細胞の変性から神経細胞死に至る過程における細胞接着分子の役割と作用機構を解明し、神経変性疾患の病態を理解するだけでなく、その診断法や予防法、治療法の開発を目指しています。

### 神経回路の形成と制御における細胞間接着分子の機能解明

生体の脳内では、アストロサイトの微細な突起の先端が神経細胞間で作られるシナプスに接着し、「三者間シナプス」を形成することが知られています。この三者間シナプスは、興奮性神経細胞と抑制性神経細胞の両者に対して重要な役割を果たし、神経細胞の活動を調節することが分かっています。しかし、三者間シナプスにおけるアストロサイト突起とシナプスとの接着の形成と維持の機構は未解明な点が多く残されています。私共は、*in vitro* で神経細胞とアストロサイトの二者を共培養する培養法を開発しています (図1)。この培養法におけるアストロサイトは生体内に近い形態と機能を持ち、神経細胞との間で三者間シナプスを形成しています。これまでに、この培養法を用いて、三者間シナプスの形成と維持に関与する細胞接着分子を同定してきました (Nozawa et al., 2023)。現在は、これらの細胞接着分子の遺伝子欠損マウスを用いて、これらの分子の機能解析を進めています。

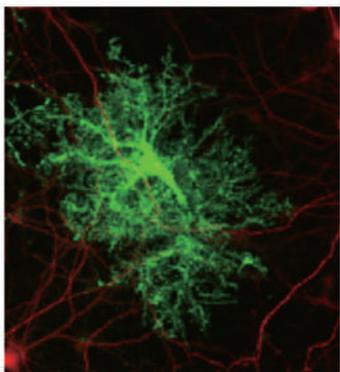


図1: 神経細胞-アストロサイトの二者共培養法

生体内のアストロサイトで観察されるような細かい枝分かれを持ち、シナプスとの間で三者間シナプスを形成し、突起先端にはアストロサイト機能分子が局在する、機能的にも生体的にも生体内に近いアストロサイトの培養法を開発しました (赤色、神経細胞 (MAP2); 緑色、アストロサイト (膜局在型 GFP))。

### 最近の主要論文

Nozawa O, Miyata M, Shiotani H, Kameyama T, Komaki R, Shimizu T, Kuriu T, Kashiwagi Y, Sato Y, Koebisu M, Aiba A, Okabe S, Mizutani K, Takai Y. Nectin2/3-mediated mechanism for tripartite synapse formation. *Development* 150: dev200931 (2023)

Sakakibara S, Sakane A, Sasaki T, Shinohara M, Maruo T, Miyata M, Mizutani K, Takai Y. Identification of lysophosphatidic acid in serum as a factor that promotes epithelial apical junctional complex. *J. Biol. Chem.* 298: 102426 (2022)

Mizutani K, Miyata M, Shiotani H, Kameyama T, Takai Y. Nectin-2 in general and in the brain. *Mol. Cell. Biochem.* 477: 167-180 (2022)

Mizutani K, Miyata M, Shiotani H, Kameyama T, Takai Y. Nectins and Nectin-like molecules in synapse formation and involvement in neurological diseases. *Mol. Cell. Neurosci.* 115: 103653 (2021)

### 神経細胞とグリア細胞の老化制御機構の解明

ADでは、生理的な加齢により神経細胞が変性し、神経細胞死が引き起こされます。しかし、神経細胞の老化制御機構はほとんど未解明です。また、ADの発症・進展におけるアストロサイトやミクログリアなどのグリア細胞と神経細胞との相互作用の破綻機構も十分には解明されていません。私共は、神経細胞の変性と死の過程には、可逆的過程と不可逆的過程が存在すると考えています。この過程において、神経細胞保護型のグリア細胞は神経細胞の変性を阻害するだけでなく、変性した神経細胞の健全な神経細胞への回復を促進する可能性があります。それに対して、神経細胞障害型グリア細胞は神経細胞の変性と死を促進すると考えています (図2)。私共は、神経細胞とグリア細胞の老化制御機構とその破綻によるADの発症・進展機構を解明し、ADの早期診断法・根治療法の開発を目指します。

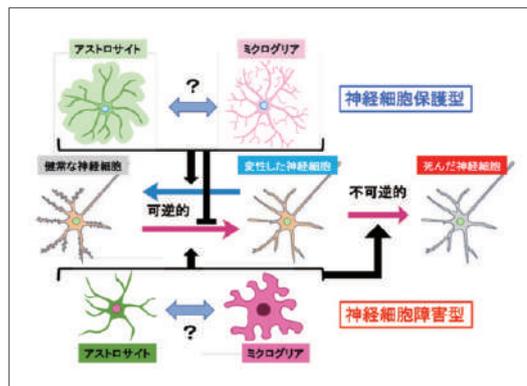


図2: グリア細胞の相互作用による可逆的・不可逆的な神経細胞の変性と死の過程の制御

### STAFF

助教: 宮田 宗明

助教: 塩谷 元

特任助教: 松井 滉太郎





重点研究部門  
ゲノム制御学分野

吉丸 哲郎 准教授

<https://www.iams.tokushima-u.ac.jp/lab/katagi/tmaru@genome.tokushima-u.ac.jp>

- 2000年 九州大学大学院農学研究科博士課程修了 農学博士
- 2010年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 特任助教
- 2013年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 助教
- 2016年 徳島大学先端酵素学研究所 講師
- 2020年 徳島大学先端酵素学研究所 准教授



重点研究部門  
ゲノム医科学分野

片桐 豊雅 教授

<https://www.iams.tokushima-u.ac.jp/lab/katagi/tkatagi@genome.tokushima-u.ac.jp>  
t-katagiri@nibiohn.go.jp

- 2001年 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター 助手・助教
- 2008年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 教授
- 2016年 徳島大学先端酵素学研究所 教授・2020年 先端酵素学研究所 所長
- 2023年 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 医薬基盤研究所 所長  
徳島大学先端酵素学研究所 教授 (兼務)

## 包括的ゲノム解析を通じたがん発症・進展機構の解明と個別化医療の推進

本邦において死亡原因の第1位であるがんは、ゲノム(エピゲノム)の異常が蓄積して、多段階に発症・進展しますが、蓄積した異常がどのように関わり合い、異常形質を現すかは、未だ十分にはわかっていません。

当研究室では、包括的ゲノム解析を通じて「がん関連分子」を多数同定しており、それらの機能解析から、がんの発症・進展機構の解明および新規診断・治療法の開発から個別化医療の推進を目指しています。

### がん特異的足場タンパク質BIG3の機能解析と創薬開発研究

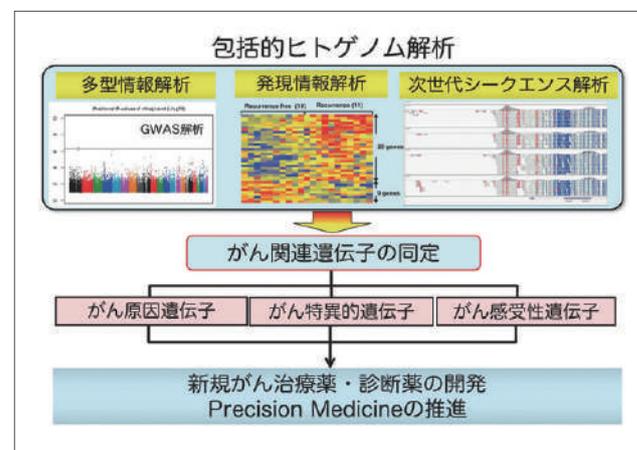
新規がん特異的足場タンパク質BIG3 (Brefeldin A-Inhibited Guanine nucleotide-exchange protein 3) の機能解析を進めています。BIG3は、乳がん細胞にてPP1C $\alpha$ とPKAと複合体を形成し、がん抑制因子PHB2 (Prohibitin2) の抑制活性を喪失させて、乳がん細胞におけるER $\alpha$ の恒常的な活性化に関与することを明らかにしました。さらに、BIG3-PHB2相互作用阻害ペプチド (ERAP) を開発し、PHB2の抑制機能を活用する治療戦略を確立しています。現在、臨床応用に向けた開発研究に取り組んでいます。

### トリプルネガティブ乳がんの発症機構の解明と新規治療薬の開発

包括的ゲノム解析により、予後不良で、治療標的の存在しないホルモン受容体(エストロゲン受容体・プロゲステロン受容体)陰性・HER2陰性のトリプルネガティブ乳がん(TNBC)の発症・進展に関連する分子を多数同定しており、それらの機能解析によるTNBCの発症・進展の分子機構の解明と創薬研究を進めています。

### 乳がん細胞におけるO型糖鎖修飾を介したがん微小環境適応機構の解明と新規治療薬開発

乳がん特異的O-結合型糖鎖修飾酵素に着目し、それらの機能解析を通じて、O-結合型糖鎖修飾が乳がん細胞のがん微小環境への適応と増殖、進展に重要な役割を果たすことを明らかにしています。また、これら糖鎖修飾酵素を標的とした新規乳がん治療薬の開発を目指しています。



STAFF

特任准教授：内山 圭司



STAFF

専門研究員：松下 洋輔



最近の主要論文

Toki S, Yoshimaru T, Matsushita Y, Aihara H, Ono M, Tsuneyama K, Sairoy K, Katagiri T\*. The survival and proliferation of osteosarcoma cells are dependent on the mitochondrial BIG3-PHB2 complex formation. *Cancer Sci* 112: 4208-4219 (2021)

Yoshimaru T, Nakamura Y, Katagiri T\*. Functional genomics for breast cancer drug target discovery *Journal of Human Genetics*, 66:927-935 (2021)

Kimura R, Yoshimaru T, Matsushita Y, Matsuo T, Ono M, Park JH, Sasa M, Miyoshi Y, Nakamura Y, Katagiri T\*. The GALNT6-LGALS3BP axis promotes breast cancer cell growth. *Int J Oncol* 56: 581-595 (2020).

Daizumoto K, Yoshimaru T, Matsushita Y, Fukawa T, Uehara H, Ono M, Komatsu M, Kanayama H, Katagiri T\*. A DDX31/mutant-p53/EGFR axis promotes multistep progression of muscle invasive bladder cancer. *Cancer Res* 78: 2233-2247 (2018).

Yoshimaru T\*, Aihara K, Komatsu M, Matsushita Y, Okazaki Y, Toyokuni S, Honda J, Sasa M, Miyoshi Y, Otaka A, Katagiri T\*. Stapled BIG3 helical peptide ERAP extends potent antitumor activity for breast cancer therapeutics. *Sci Rep* 7: 1821 (2017)

Yoshimaru T, Ono M, Bando Y, Chen YA, Mizuguchi K, Shima H, Komatsu M, Imoto I, Izumi K, Honda J, Miyoshi Y, Sasa M, Katagiri T\*. A-kinase anchoring protein BIG3 coordinates oestrogen signaling in breast cancer cells. *Nat Commun* 8: 15427 (2017)

Yoshimaru T, Komatsu M, Matsuo T, Chen YA, Murakami Y, Mizuguchi K, Mizohata E, Inoue T, Akiyama M, Miyoshi Y, Sasa M, Nakamura Y, Katagiri T\*. Targeting BIG3-PHB2 interaction to overcome tamoxifen resistance in breast cancer cells. *Nat Commun* 4: 2443 (2013)

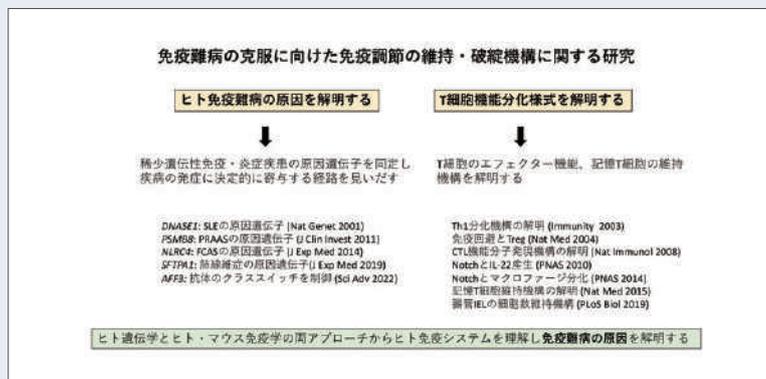


徳島大学大学院医歯薬学研究部  
**生体防御医学分野**  
 安友 康二 教授  
 yasutomo@tokushima-u.ac.jp

STAFF

助教：九十九 伸一      助教：石舟 智恵子      助教：森本 純子  
 助教：有持 秀喜      助教：近藤 博之

生体防御医学分野では、遺伝性炎症性疾患の原因遺伝子を同定することから炎症病態に関わる分子経路を同定する研究と、T細胞機能分化に関わる分子機構を明らかにする研究を行っている。その研究から、ヒト炎症性疾患、自己免疫疾患がどのようなメカニズムによって引き起こされるのかについての根本的な原因を明らかにすることを目指している。

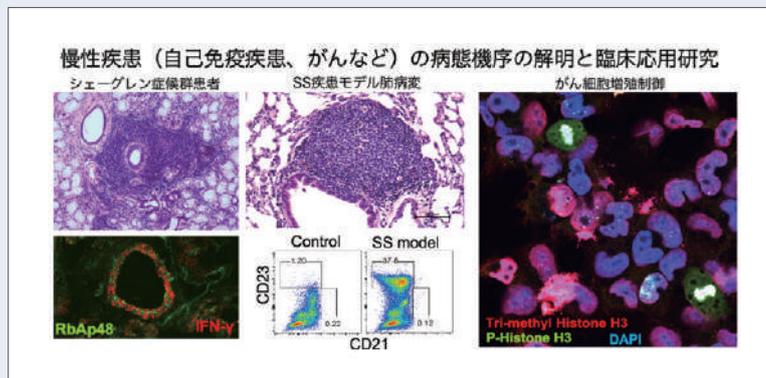


徳島大学大学院医歯薬学研究部  
**口腔分子病態学分野**  
 石丸 直澄 教授  
 ishimaru.n@tokushima-u.ac.jp

STAFF

准教授：常松 貴明      助教：牛尾 綾      病院助教：大塚 邦紘

本分野では自己免疫疾患や癌などの慢性疾患の病態機序の解明に向けた多角的な研究を進めている。シェーグレン症候群などの疾患モデルを用いて、病態発症における分子機序の解明から診断や治療法に至る臨床応用に向けた研究を展開している。一方、細胞周期の調節機構を基軸にした発癌メカニズムの解明に向けた研究を目指すとともに、新たな癌治療開発の可能性を模索している。

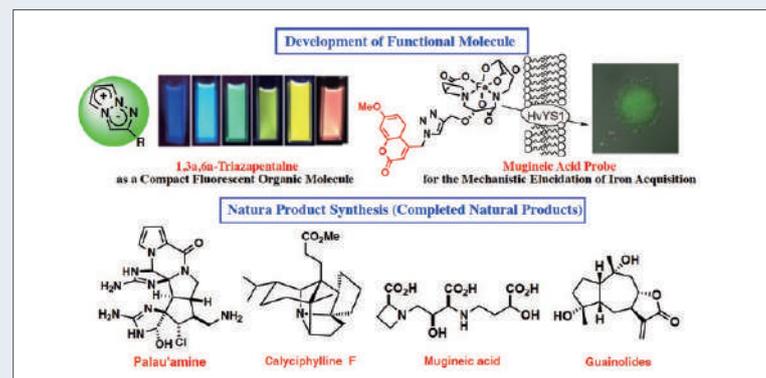


徳島大学大学院医歯薬学研究部  
**有機合成薬学分野**  
 難波 康祐 教授  
 namba@tokushima-u.ac.jp

STAFF

講師：Karanjit Sangita      助教：佐藤 亮太

当分野では高度な精密有機合成化学を駆使し、自然界に存在する微量生物活性分子の化学合成とそれらの実用化に取り組んでいます。標的分子は植物成長促進物質、免疫抑制物質、抗炎症物質など多岐に渡り、合成した植物成長促進物質は沙漠での農業を可能にする肥料として現在実用化検討が進んでいます。また、作用機序を解明するための新たな小型蛍光分子の開発なども行なっています。



2005年 東京大学大学院農学生命科学研究科 博士課程修了 博士（農学）  
 2006年 科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業 研究員  
 2010年 群馬大学生体調節研究所 助教  
 2014年 徳島大学藤井節郎記念医学科学センター 特任助教  
 2016年 徳島大学先端酵素学研究所 特任講師  
 2022年 株式会社セツロテック 取締役  
 2022年 徳島大学先端酵素学研究所 准教授

## 『疾患の根本理解』と『研究成果の社会還元』の両輪でイノベーションを目指す

リエゾンオフィスは、所内における共同研究テーマ、技術シーズ等を把握し、その成果を社会に還元することをミッションのひとつとし、2022年9月よりスタートしました。所内外の研究交流促進とアウトリーチ活動のため、シンポジウム・セミナー・インタビュー・ヒアリングを実施し、産学連携の推進及び知財獲得を進め、トランスレーショナルリサーチや大学発ベンチャー支援に努めています。加えて、基礎医学研究の促進に不可欠な技術の開発、ならびに健康長寿社会の実現に向けた難治性疾患の根本的理解と治療法の開発を目指します。チームに参加したい方、シーズを活用したい企業の方からの連絡をお待ちしています。

### 【研究概要】

個体を構成する多様な細胞において、ゲノム情報から特定の遺伝子情報を読み出すことは、その細胞の個性を規定し機能するために不可欠です。私たちが研究対象とするビタミンDやグルココルチコイドは、それぞれのレセプター型転写因子を介して遺伝子発現をコントロールし、増殖・分化や細胞死といった細胞の運命を決定していますが、特定の遺伝子情報を読み出す仕組みについては未だに分かっていません。私たちは、ゲノム編集技術を利用して樹立したモデル生物・細胞を対象に、プロテオミクス技術や光遺伝学的手法を用いることによって、その分子メカニズムを解明します。

### ビタミンD受容体の二面的遺伝子発現機能の解明

ビタミンDは栄養素かつ体内で合成される内分泌ホルモンで、血中ビタミンD濃度は骨代謝や新血管系、免疫系、脂質代謝に影響し、その低値はがん、メタボリックシンドローム、糖尿病、認知症との関連が示唆されています。また、ビタミンD受容体遺伝子の不活性型変異に起因するビタミンD依存性くる病/骨軟化症では、骨変形とともに禿頭が認められ、その治療法は存在していません。私たちはこの疾患モデルマウス・細胞を作出し、イメージングと1細胞RNA発現解析やプロテオーム解析から、毛髪の再生過程の破綻に繋がるステージと細胞群を明らかにしました（図、Joko et al., 2023）。カルシウム・リン代謝を担うビタミンD依存的な機能と、毛髪の恒常性を担うビタミンD非依存的な機能、この2つの機能を各々の細胞種で使い分ける仕組みの解明に取り組み、遺伝子情報を読み出すステップの理解へと繋がります。

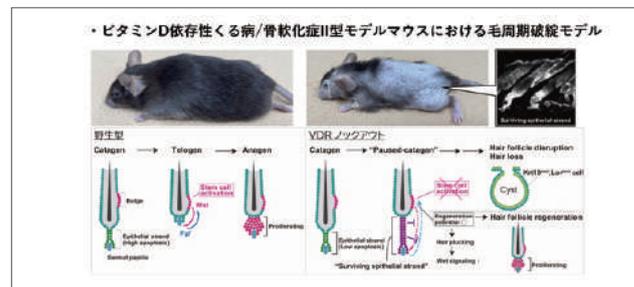
### 細胞内代謝状態によるグルココルチコイド受容体の転写機能スイッチ機構の解明

グルココルチコイドは低血糖など種々のストレスに反応して分泌され、糖新生、脂質分解、タンパク質異化などの生体恒常性を司る内分泌ホルモンであるとともに、抗炎症・免疫抑制といった薬理作用を有する薬剤として汎用されています。臨床応用から70年近く経た現在も、その詳細な作用機序は不明

なため副作用の克服が課題であり続けています。私たちはグルココルチコイド受容体の機能は細胞内の代謝状態に応じて変化することを見出しており、そのスイッチング機構を理解することで、諸刃の剣と称される作用・副作用の分離を目指します。

### 統合細胞核動態研究の創出：遺伝子発現におけるメソスケール核内複合体の機能解明

近年、時空間的なゲノム情報の制御を『膜のない構造体』が担っていると考えられ、液-液相分離が核内現象として注目を集めています。時空間的な遺伝子発現において転写因子と転写共役因子は多様な複合体を形成しますが、これらの分子が互いを引き寄せたり、引き離したりするメカニズムについては分かっていません。私たちは光遺伝学的手法により相分離活性を測定し、転写共役因子が形成するメソスケール複合体を同定する新たな技術を開発し、そのコアメカニズムを解明することに挑戦しています。この解明から転写共役因子の集積が、ゲノムから特定の遺伝子情報を読み出すメカニズムの理解へと繋がります。



### STAFF

技術補佐員：寺奥 亜紀  
 技術補佐員：糸山 菜奈子



### 最近の主要論文

Joko Y, Yamamoto Y, Kato S, Takemoto T, Abe M, Matsumoto T, Fukumoto S, Sawatsubashi S. VDR is an essential regulator of hair follicle regression through the progression of cell death. *Life Sci Alliance*. accepted, 2023

Dong B, Hiasa M, Higa Y, Ohnishi Y, Endo I, Kondo T, Takashi Y, Tsoumpra M, Kainuma R, Sawatsubashi S, Kiyonari H, Shioi G, Sakae H, Nakashima T, Kato S, Abe M, Fukumoto S, Matsumoto T. Osteoblast/osteocyte-derived interleukin-11 regulates osteogenesis and systemic adipogenesis. *Nat Commun*. 13 (1) 7194, 2022

Takashi Y, Kosako H, Sawatsubashi S, Kinoshita Y, Ito N, Tsoumpra MK, Nangaku M, Abe M, Matsuhisa M, Kato S, Matsumoto T, Fukumoto S. Activation of unliganded FGF receptor by extracellular phosphate potentiates proteolytic protection of FGF23 by its O-glycosylation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 116 (23) 11418-11427, 2019

Sawatsubashi S, Joko Y, Fukumoto S, Matsumoto T, Sugano SS. Development of versatile non-homologous end joining-based knock-in module for genome editing. *Sci Rep*. 8 (1) 593, 2018

## 高深度オミクス医学研究拠点ネットワーク形成事業とは

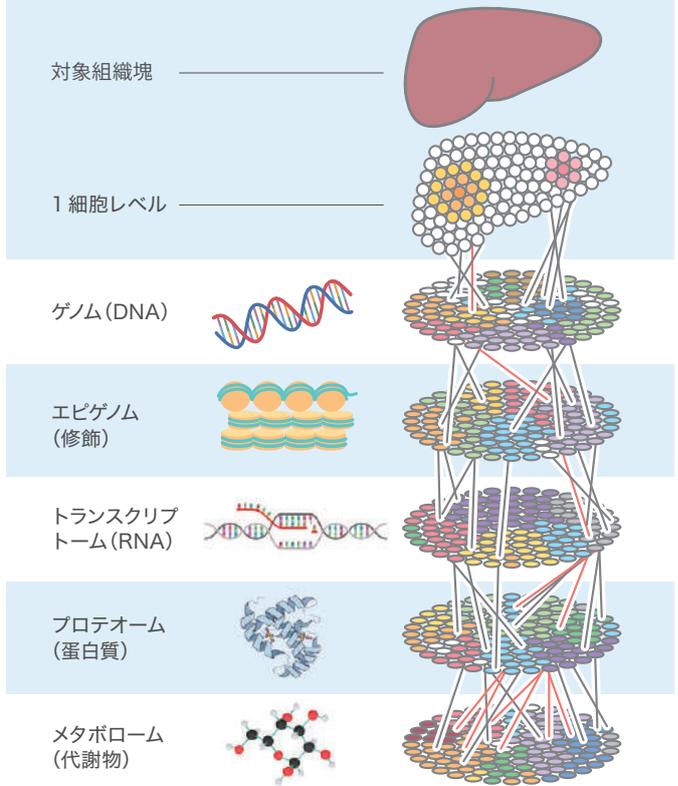
社会ニーズの高い感染症、アレルギー、がん等の疾患発症のメカニズム解明に向けて、単一細胞・単一分子レベルの解析ビックデータを収集・統合するため、国内4拠点の大学附属研究所（徳島大学先端酵素学研究所、九州大学生体防御医学研究所、東京医科歯科大学難治疾患研究所、熊本大学発生医学研究所）がネットワークを形成し、データ駆動型サイエンスを推進する「高深度オミクス研究センター」と「高深度オミクス研究支援分野」を設置しました。本研究所に設置された「高深度オミクス研究支援分野」では、動的NMRによるタンパク質構造解析やゲノム編集技術を活用した研究プラットフォームを確立し、単一細胞・単一分子レベルでの解析から得られた高精度・高分解能のビックデータを統合し、疾患克服に向けた生命現象の本質の理解に貢献することを目指します。

本事業はゲノム (DNA) からエピゲノム (修飾)、トランスクリプトーム (RNA)、プロテオーム (タンパク質)、メタボローム (代謝物) に至る多階層の生体分子情報を横断的に理解するオミクス研究事業「トランスオミクス医学研究拠点ネットワーク形成事業 (平成28~令和3年度)」を発展的に改組して、文部科学省共通政策課題 (共同利用・共同研究拠点の強化)「高深度オミクス医学研究拠点ネットワーク形成事業」(令和4~9年度)として4拠点が連携して実施しています。

### メンバー

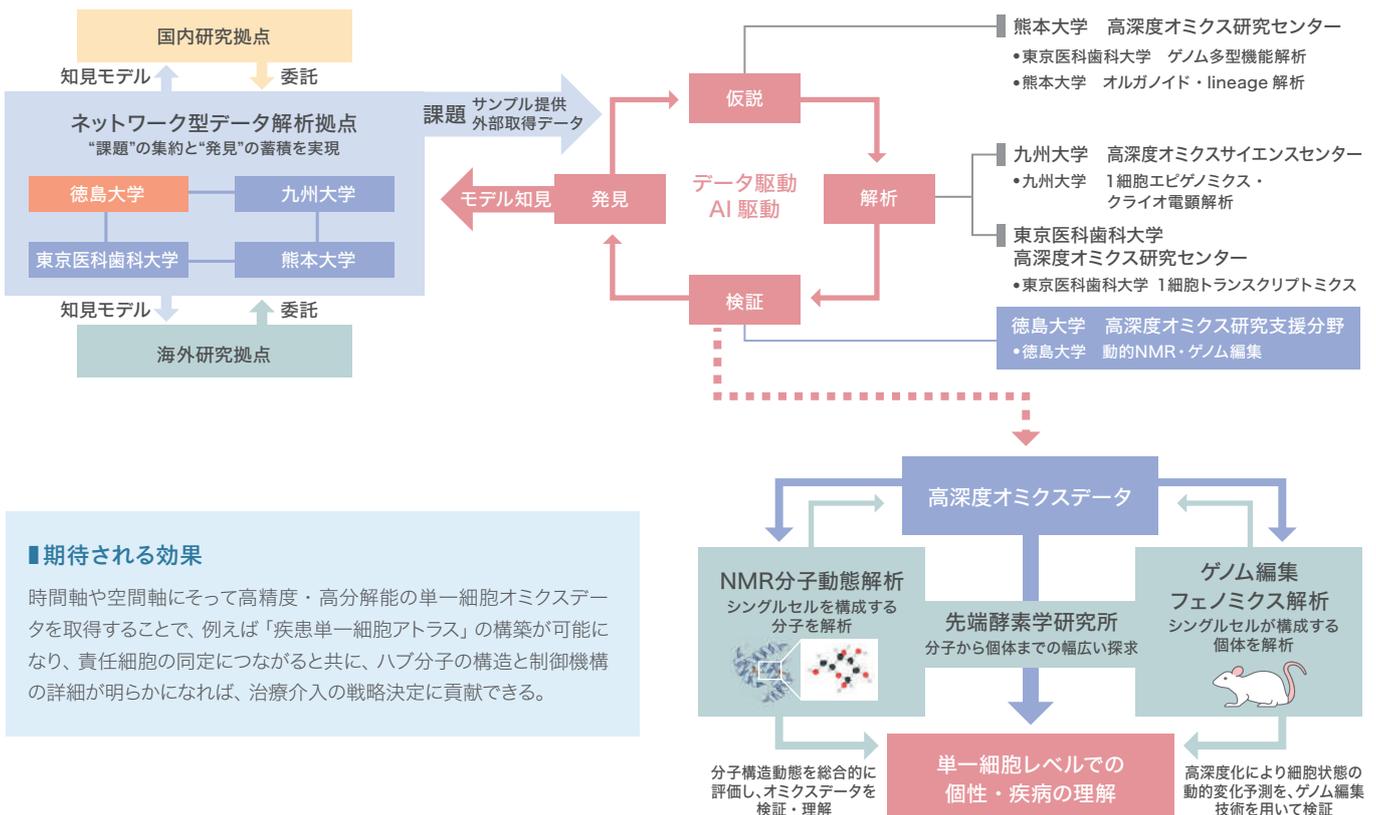
|       |      |                   |
|-------|------|-------------------|
| 竹本 龍也 | 教授   | 先端酵素学研究所・発生生物学分野  |
| 齋尾 智英 | 教授   | 先端酵素学研究所・分子生命科学分野 |
| 大川 恭行 | 客員教授 | 九州大学 生体防御医学研究所    |
| 高地 雄太 | 客員教授 | 東京医科歯科大学 難治疾患研究所  |
| 丹羽 仁史 | 客員教授 | 熊本大学 発生医学研究所      |

■高深度オミクス研究：単一細胞の高精度・高分解能のオミクスデータを取得・統合



## 高深度オミクス研究支援分野とは

本事業において得られた高深度オミクスデータについて、ゲノム編集を用いた「フェノミクス解析」やNMRを用いた「分子動態解析」に基づいた「動的解析」を行い、個体を構成する細胞集団の平均描像ではなく、それぞれの細胞の“個性”を理解する研究を行う。



### 期待される効果

時間軸や空間軸にそって高精度・高分解能の単一細胞オミクスデータを取得することで、例えば「疾患単一細胞アトラス」の構築が可能になり、責任細胞の同定につながると共に、ハブ分子の構造と制御機構の詳細が明らかになれば、治療介入の戦略決定に貢献できる。

# 2022-2023年度 徳島大学先端酵素学研究所「共同利用・共同研究」課題採択一覧

徳島大学では、平成21年度（2009年度）に疾患酵素学研究センターが、文部科学省の共同利用・共同研究拠点「酵素学研究拠点」として認定され、平成28年度（2016年度）には、大学機能強化の一環として、疾患プロテオゲノム研究センター、藤井節郎記念医科学センター、糖尿病臨床・研究開発センターと統合した「先端酵素学研究所」への改組とともに、再度認定を受け、共同利用・共同研究拠点事業を進めてきました。

令和4年度（2022年度）に「先端酵素学研究所」が改めて「酵素学研究拠点」として認定され、酵素学研究・生命医学研究の研究者コミュニティの中核拠点の1つとして、国内外の研究者と共同研究を推進しています。

## (A) 共同利用

本研究では、当該研究所が有する最先端の研究インフラと技術を活用して共同研究を行う「共同利用」拠点として、以下の技術支援を提供し、国内外からの共同利用を広く公募しています。採択された研究課題には、旅費が支給されます。

- (A-1) 次世代シーケンス/マイクロアレイ解析
- (A-2) プロテオーム解析
- (A-3) ゲノム編集マウス・ゲノム編集細胞作製
- (A-4) ゲノムワイドノックアウト細胞ライブラリー作製
- (A-5) 生体高分子サイズ計測・相互作用解析

## 2022-2023年度採択課題〔(A) 共同利用〕 (2023年9月1日時点)

| 申請者(研究代表者) |                              |                     |        |  |     |
|------------|------------------------------|---------------------|--------|--|-----|
| 所属機関・部局    | 職名                           | 氏名                  | 研究課題   | 募集テーマ  |     |
| 4A-1       | 福岡大学大学院理学研究科                 | 教授                  | 小柴 琢己  | ミトコンドリア局在型メタロプロテアーゼの網羅的な基質探索                       | A-2 |
| 4A-2       | 岡山大学                         | 教授                  | 上原 孝   | 病態モデルにおける一酸化窒素依存的なDNAメチル化と遺伝子発現変化                  | A-1 |
| 4A-3       | 名古屋大学                        | 教授                  | 竹本 さやか | 神経回路形成、発達障害に寄与するシグナリングネットワークの解明                    | A-2 |
| 4A-4       | 東京医科歯科大学 難治疾患研究所             | 准教授                 | 山野 晃史  | RABタンパク質に対する特異的holdaseの同定と分子機能解析                   | A-2 |
| 4A-5       | 北海道大学 遺伝子病制御研究所              | 教授                  | 野間 健一  | ヒト老化細胞に形成される3Dゲノム構造とその形成機構の解明                      | A-2 |
| 4A-6       | 東京大学大学院薬学系研究科                | 教授                  | 村田 茂穂  | プロテアソームによるユビキチン化タンパク質分解の新規経路の基質探索                  | A-2 |
| 4A-7       | 大阪大学微生物病研究所                  | 教授                  | 山本 雅裕  | トキソプラズマ原虫由来の因子による宿主応答への関与                          | A-2 |
| 4A-8       | 名古屋大学                        | 准教授                 | 鈴木 孝幸  | スポンの後肢の位置を決定するGdf11エンハンサー配列のマウス胚へのノックイン実験          | A-3 |
| 4A-9       | 名古屋大学                        | 講師                  | 井上 晋一郎 | プロテオーム解析による新奇気孔開口シグナル伝達因子の同定                       | A-2 |
| 4A-10      | 東京大学 定量生命科学研究所               | 助教                  | 丸橋 拓海  | LAG-3とそのリガンド分子による自己免疫・がん免疫応答制御機構の解明                | A-3 |
| 4A-11      | 理化学研究所                       | チームリーダー             | 岡田 康志  | 微小管多型制御因子の同定                                       | A-2 |
| 4A-12      | 千葉大学大学院 医学研究院                | 講師                  | 中西 未央  | 造血系における脱分化現象検証のための新規ゲノム編集マウス作製                     | A-3 |
| 4A-13      | 九州大学                         | 名誉教授・基幹教育院民間等共同研究員  | 藤木 幸夫  | 細胞内小器官ペルオキシソームへのタンパク質輸送の分子機構解明                     | A-2 |
| 4A-14      | 自治医科大学医学部 先端医療技術開発センター       | 教授                  | 本多 新   | 哺乳動物初期胚の染色体異常解析                                    | A-2 |
| 4A-15      | 大阪公立大学                       | 教授                  | 徳永 文稔  | 炎症応答を制御する新規複合型ユビキチン修飾機構の解明                         | A-3 |
| 4A-16      | 名古屋大学大学院医学系研究科               | 教授                  | 有馬 寛   | ゲノムワイドノックアウト細胞ライブラリーを用いた家族性中枢性尿崩症治療標的遺伝子の探索        | A-4 |
| 4A-17      | 熊本大学病院整形外科                   | 特任助教                | 久永 哲   | CRISPRライブラリーを用いた変形性関節症の原因遺伝子の網羅的解析                 | A-4 |
| 4A-18      | 関西医科大学附属生命医学研究所              | 学長特命准教授             | 徳弘 圭造  | 卵子表面顆粒局在タンパク質の網羅的同定                                | A-2 |
| 4A-19      | 大阪大学大学院生命機能研究科               | 准教授                 | 岡本 浩二  | リン酸化を介した選択的ミトコンドリア分解の制御機構の解明                       | A-2 |
| 4A-20      | 北海道大学 遺伝子病制御研究所              | 准教授                 | 岡崎 朋彦  | ウイルス感染防御を担う新規翻訳後修飾のターゲット探索                         | A-2 |
| 5A-1       | 立教大学理学部生命理学科                 | 教授                  | 岡 敏彦   | ミトコンドリア内外シグナルを介したミトコンドリア品質管理の調節機構                  | A-2 |
| 5A-2       | University of Florida        | Assistant Professor | 藤井 耕太郎 | 遺伝子発現の正確性を in vivo で定量する技術の確立                      | A-3 |
| 5A-3       | 大学共同利用機関法人 自然科学研究機構基礎生物学研究所  | 助教                  | 片岡 研介  | ヘテロクロマチン形成の時空間ダイナミクスの解明                            | A-2 |
| 5A-4       | 大阪大学大学院生命機能研究科               | 准教授                 | 岡本 浩二  | リン酸化を介した選択的ミトコンドリア分解の制御機構の解明                       | A-2 |
| 5A-5       | 徳島大学大学院医歯薬学研究所 血液・内分泌代謝内科学分野 | 准教授                 | 原田 武志  | 新規チアゾリジン誘導体による多発性骨髄腫での治療標的の同定                      | A-2 |
| 5A-6       | 大阪大学微生物病研究所                  | 准教授                 | 笹井 美和  | トキソプラズマ原虫内でのユビキチン化による病原性の研究                        | A-2 |
| 5A-7       | 大阪大学大学院理学研究科                 | 講師                  | 梅津 大輝  | VIKING 法による昆虫を用いた高効率ノックイン手法の開発のための基盤構築             | A-3 |
| 5A-8       | 金沢大学                         | 教授                  | 松永 司   | BiolID法を利用したヌクレオチド除去修復機構の解析                        | A-2 |
| 5A-9       | 東京大学大学院工学系研究科                | 准教授                 | 平林 祐介  | PDZD8 による小胞体-ミトコンドリア繫留機構の解明                        | A-2 |
| 5A-10      | 名古屋大学                        | 講師                  | 井上 晋一郎 | プロテオーム解析による植物のマグネシウム恒常性維持機構の解明                     | A-2 |
| 5A-11      | 九州大学生体防御医学研究所                | 教授                  | 大川 恭行  | 新規ヒストンH3バリエーション遺伝子群の機能解析                           | A-3 |
| 5A-12      | 大阪公立大学                       | 教授                  | 徳永 文稔  | 細胞死・炎症応答を制御するユビキチン修飾とその調節機構の包括的解析                  | A-2 |
| 5A-13      | 東北大学大学院医学系研究科                | 准教授                 | 横山 敦   | VIKING法による高効率ゲノム編集を利用したパイオニア因子に関するLLPS関連因子のスクリーニング | A-3 |
| 5A-14      | 関西医科大学                       | 学長特命准教授             | 徳弘 圭造  | 卵子表面顆粒局在タンパク質の網羅的同定                                | A-2 |
| 5A-15      | 大阪大学大学院医学系研究科                | 特任研究員               | 山下 英里華 | 腫瘍細胞の動態に依存的な腫瘍免疫反応の解析                              | A-3 |
| 5A-16      | 奈良県立医科大学医学部                  | 講師                  | 秦野 修   | 近接依存性ピオチン化酵素を用いたヒト塩誘導キナーゼに結合する細胞内タンパク質の同定          | A-2 |
| 5A-17      | 理化学研究所                       | チームリーダー             | 岡田 康志  | 微小管多型制御因子の同定                                       | A-2 |
| 5A-18      | 九州大学基幹教育院                    | 名誉教授・基幹教育院民間等共同研究員  | 藤木 幸夫  | 細胞内小器官ペルオキシソームへのタンパク質輸送の分子機構解明                     | A-2 |
| 5A-19      | 大阪大学大学院生命機能研究科               | 准教授                 | 柳谷 耕太  | ミトコンドリアDNAのシェルター構造を形成するタンパク質の同定                    | A-2 |

## (B) 共同研究

本研究では、生命情報を統合的に理解する先端的な基礎医学研究を推進するとともに、難治性疾患および慢性疾患の根本的理解と治療法の開発を目指す「共同研究」拠点として、以下の16研究分野に関して国内外からの共同研究を広く公募しています。採択された研究課題には、共同研究経費が支給されます。

- (B-1) ゲノム医学分野 (担当: 片桐 豊雅)
- (B-2) 蛋白質発現分野 (担当: 篠原 康雄)
- (B-3) 細胞情報学分野 (担当: 小迫 英尊)
- (B-4) 発生生物学分野 (担当: 竹本 龍也)
- (B-5) 生体機能学分野 (担当: 親泊 政一)
- (B-6) 神経変性病態学分野 (担当: 坂口 末廣)
- (B-7) 免疫アレルギー学分野 (担当: 峯岸 克行)
- (B-8) 生体防御病態代謝研究分野 (担当: 木戸 博)
- (B-9) 糖尿病診療分野 (担当: 松久 宗英)
- (B-10) 分子生命科学分野 (担当: 齋藤 智英)
- (B-11) 生体防御医学分野 (担当: 安友 康二)
- (B-12) 口腔分子病態学分野 (担当: 石丸 直造)
- (B-13) 有機合成薬学分野 (担当: 難波 康祐)
- (B-14) 免疫系発生学分野 (担当: 大東 いずみ)
- (B-15) 免疫病態学分野 (担当: 松本 満) (~2022年度)
- (B-16) 分子内分泌学研究分野 (担当: 福本 誠二) (~2022年度)

2022-2023年度採択課題〔(B) 共同研究〕 (2023年9月1日時点)

| 申請者(研究代表者) |  |                         | 研究課題            | 募集テーマ   |      |
|------------|--|-------------------------|-----------------|---|------|
| 所属機関・部局    | 職名   | 氏名                      |                 |   |      |
| 4B-1       | 京都大学高等研究院物質-細胞統合システム拠点(CeMS)   | 教授                      | 鈴木 淳            | 細胞膜リン脂質動態の制御機構の解明   | B-3  |
| 4B-2       | 理化学研究所生命医科学研究センター  | 上級研究員                   | 吉田 英行           | 胸腺上皮細胞を形成するサブポピュレーションの解析  | B-15 |
| 4B-3       | 徳島大学大学院 医歯薬学研究所  | 特任講師                    | 上住 聡芳           | 間葉系間質細胞の臓器特異性に基づくサルコペニアの治療法開発   | B-4  |
| 4B-4       | 愛媛大学プロテオサイエンスセンター  | 教授                      | 今井 祐記           | 脂肪におけるアロマトーゼによる代謝制御機構の解明  | B-16 |
| 4B-5       | 大阪大学大学院生命機能研究科   | 教授                      | 立花 誠            | ユビキチン-プロテアソーム経路によるヒストンメチル化酵素の分解機構の解明  | B-3  |
| 4B-6       | 広島大学大学院 医系科学研究科 分子細胞情報学  | 教授                      | 今泉 和則           | 小胞体膜局在転写因子 OASIS による細胞老化制御を介した抗腫瘍効果の解明  | B-1  |
| 4B-7       | 愛媛大学プロテオサイエンスセンター  | 特定研究員                   | 山中 聡士           | 近接ビオチン化酵素を用いたインタラクトーム解析による DCAF ファミリーの包括的理解   | B-3  |
| 4B-8       | 徳島大学大学院医歯薬学研究所(歯学域)  | 教授                      | 片岡 宏介           | 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)表面タンパク質に対する新規粘膜炎アジバントの免疫応答性の検証   | B-8  |
| 4B-9       | 大分大学 医学部   | 教授                      | 石崎 敏理           | 抗線維化活性を有する新規化合物の細胞内標的分子の同定  | B-3  |
| 4B-10      | 慶應義塾大学医学部  | 教授                      | 塩見 春彦           | 初期胚の転写後発現調節が同様な全能性制御メカニズムの解明  | B-3  |
| 4B-11      | 理化学研究所   | チームリーダー                 | 谷内 一郎           | マウス生体内汎用型近接タンパク質ビオチン標識法の開発  | B-3  |
| 4B-12      | 大阪大学免疫学フロンティア研究センター  | 特任教授                    | 長田 重一           | 細胞膜におけるリン脂質の非対称分布とその崩壊  | B-3  |
| 4B-13      | 奈良県立医科大学   | 准教授                     | 森 英一郎           | 液-液相分離制御因子に着目した筋萎縮性側索硬化症の分子メカニズム解明  | B-10 |
| 4B-14      | 関西学院大学   | 助教                      | 金村 進吾           | 溶液NMR法による酸化還元依存的なガレクチンの構造機能制御機構の解明  | B-10 |
| 4B-15      | 東京大学大学院工学系研究科  | 准教授                     | 平林 祐介           | 小胞体-ミトコンドリア繫留タンパク質 PDZD8 修飾酵素の同定  | B-3  |
| 4B-16      | 北海道大学大学院理学研究院  | 教授                      | 石森 浩一郎          | 分子シャペロンによる基質タンパク質の立体構造制御における分子認識機構の解明と応用  | B-10 |
| 4B-17      | 大阪大学 大学院薬学研究所  | 講師                      | 武村 直紀           | プロテオミクスを用いた微粒子誘導性間質性肺炎の分子メカニズムの解明   | B-3  |
| 4B-18      | 大阪大学微生物病研究所  | 教授                      | 山崎 晶            | 樹状細胞における核内受容体ファミリーの機能解明   | B-3  |
| 4B-19      | 徳島大学大学院医歯薬学研究所   | 准教授                     | 原田 武志           | lq 増幅多発性骨髄腫に対する A-to-I RNA 編集酵素 ADAR1 と二本鎖 RNA 代謝機構を標的とする新規治療戦略の創出  | B-1  |
| 4B-20      | 東京大学定量生命科学研究所  | 特任助教                    | 清水 謙次           | BioID法を用いた TCR シグナル伝達分子の定量的解析   | B-3  |
| 4B-21      | 京都大学大学院医学研究科   | 特定准教授                   | 沖 真弥            | 炎症性腸疾患と関連する non-coding SNP の機能解析  | B-4  |
| 4B-22      | 宮崎大学医学部  | 助教                      | 村尾 直哉           | 病態においてグリッセル細胞から発信される瘦身シグナルの解明   | B-1  |
| 4B-23      | 九州大学大学院薬学研究所   | 准教授                     | 仲矢 道雄           | 組織の線維化を促進する分子を介したシグナル伝達経路の解明  | B-3  |
| 4B-24      | 鈴鹿医療科学大学   | 助教                      | 山本 篤司           | Bongkreic acid の細胞死制御メカニズムの理解に向けたアナログ解析   | B-2  |
| 4B-25      | マックスプランク分子遺伝学研究所   | ポストドクトラルフェロー            | 太口 敦博           | CRISPR-activation ノックインマウスの作出   | B-4  |
| 4B-26      | 東京農工大学   | 准教授                     | 篠原 恭介           | マウス FAM206A 遺伝子およびマウス D930020B1.8R1k 遺伝子の機能解析   | B-4  |
| 4B-27      | 福井大学学術研究院医学系部門   | 教授                      | 木戸屋 浩康          | 血管の構造変化を制御する新規ミエロイド系細胞の解析   | B-4  |
| 4B-28      | 京都大学大学院理学研究科   | 教授                      | 森 和俊            | 肝特異的病的細胞体ストレス応答機構の解明  | B-5  |
| 4B-29      | Cambridge Institute for Medical Research (CIMR), University of Cambridge | MD FRS FMedSci          | David Ron       | Role of BiP AMPylation in ER protein homeostasis  | B-5  |
| 4B-30      | Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology, Karolinska Institute | M.D., hM. D., Ph.D.     | Yihai Cao       | A stemness gatekeeper mechanism controls adult brown adipose tissue mass and global metabolism                                    | B-5  |
| 4B-31      | Neurobiology Division MRC Laboratory of Molecular Biology                | Ph.D., FMedSci.         | Anne Bertolotti | Unraveling the role of a PPP1R15A inhibitor in the context of diabetes mellitus   | B-5  |
| 4B-32      | 大阪大学大学院医学系研究科高等共創研究院   | 准教授                     | 中村 修平           | 損傷リソソーム応答に関わる新規制御因子の作用機序解明  | B-3  |
| 4B-33      | 東北大学大学院医学系研究科  | 准教授                     | 横山 敦            | VIKING法を用いた薛B細胞におけるChREBPと炎症シグナルのクロストークメカニズムの解明   | B-16 |
| 4B-34      | 東京大学大学院薬学系研究科  | 教授                      | 後藤 由季子          | 抗ウイルス応答はいかにして慢性炎症病態を引き起こすか?   | B-3  |
| 4B-35      | 九州大学病院 顎口腔外科   | 助教                      | 山田 雅文           | 自然免疫を基盤とした慢性難治性唾液腺疾患の新規治療戦略   | B-12 |
| 4B-36      | 広島大学大学院医系科学研究科   | 教授                      | 岡田 賢            | 原発性免疫不全症の新規原因遺伝子の解明   | B-7  |
| 4B-37      | 京都大学大学院生命科学系研究科  | 准教授                     | 吉村 成弘           | 翻訳後修飾による液-液相分離制御機構の解明   | B-3  |
| 4B-38      | 京都大学大学院医学研究科   | 特別教授                    | 本庶 佑            | 抗体遺伝子多様化の分子機構   | B-3  |
| 5B-1       | 群馬大学   | 教授                      | 佐藤 健            | 受精・初期発生を制御する新規分子の探索と解析  | B-3  |
| 5B-2       | 広島大学大学院 医系科学研究科 分子細胞情報学  | 教授                      | 今泉 和則           | 小胞体膜局在転写因子 OASIS による細胞老化制御を介した抗腫瘍効果の解明  | B-1  |
| 5B-3       | 奈良県立医科大学   | 准教授                     | 森 英一郎           | 液-液相分離制御因子に着目した筋萎縮性側索硬化症の分子メカニズム解明  | B-10 |
| 5B-4       | 大阪大学   | 准教授                     | 中村 修平           | 損傷リソソーム応答に関わる新規制御因子の作用機序解明  | B-3  |
| 5B-5       | 愛媛大学・プロテオサイエンスセンター   | 特定助教                    | 山中 聡士           | 近接ビオチン標識法を基盤とした低分子化合物の標的タンパク質の同定  | B-3  |
| 5B-6       | 理化学研究所   | チームリーダー                 | 谷内 一郎           | 汎用型マウス生体内近接タンパク質ビオチン標識法の開発  | B-3  |
| 5B-7       | 大阪大学微生物病研究所  | 教授                      | 山崎 晶            | EB ウイルス感染不活化 B 細胞に発現する T 細胞エピトープの同定   | B-3  |
| 5B-8       | 京都大学大学院生命科学系研究科  | 准教授                     | 吉村 成弘           | 翻訳後修飾による液-液相分離制御機構の解明   | B-3  |
| 5B-9       | 徳島大学大学院医歯薬学研究所 血液・内分泌代謝内科学分野   | 准教授                     | 原田 武志           | lq 増幅多発性骨髄腫に対する A-to-I RNA 編集酵素 ADAR1 と二本鎖 RNA 代謝機構を標的とする新規治療戦略の創出  | B-1  |
| 5B-10      | 九州大学   | 助教                      | 山田 雅文           | 自然免疫を基盤とした慢性難治性唾液腺疾患 (IgG4 関連疾患) の新規治療戦略  | B-12 |
| 5B-11      | 九州大学 大学院薬学研究所  | 准教授                     | 仲矢 道雄           | 線維化促進分泌蛋白質を介したシグナル伝達経路の解明   | B-3  |
| 5B-12      | 宮崎大学医学部  | 教授                      | 西頭 英起           | 脳内慢性炎症と関連した精神疾患の共通メカニズムの解明  | B-1  |
| 5B-13      | 大分大学医学部薬理学講座   | 准教授                     | 寺林 健            | リン酸化プロテオーム解析を通じた皮膚バリア破綻に起因する慢性炎症皮膚の病態理解   | B-3  |
| 5B-14      | 東京医科歯科大学 難治疾患研究所   | 准教授                     | 山野 晃史           | 神経発達障害の原因因子 PHAF 複合体の分子機能解析   | B-3  |
| 5B-15      | 京都大学   | 助教                      | 中曽根 祐介          | 分光計測と質量分析の融合による光機能性タンパク質の反応構造解析   | B-3  |
| 5B-16      | 慶應義塾大学理学部理学 国立研究開発法人・科学技術振興機構  | 助教・さきかけ研究者              | 河野 哲也           | 脳内における活動依存的な神経回路形成分子の網羅的探索と機能解析   | B-3  |
| 5B-17      | 大阪大学生命機能研究科  | 特任助教                    | 前田 亮            | マウス ES 細胞における転写因子 Dux の発現制御機構の解明  | B-1  |
| 5B-18      | 福井大学学術研究院基盤部門  | 助教                      | 高良 和宏           | 血管内皮細胞の老化に伴うアンジオクリンファクターの発現変動   | B-4  |
| 5B-19      | 関西学院大学   | 助教                      | 金村 進吾           | PDI family 酵素によるガレクチン1の酸化還元制御機構の解明  | B-10 |
| 5B-20      | 北海道大学 遺伝子病制御研究所  | 教授                      | 野間 健一           | 加齢性疾患を引き起こす老化細胞特異的な3Dゲム構造形成機構の解明  | B-3  |
| 5B-21      | 順天堂大学  | 先任准教授                   | 大洞 将嗣           | リンパ球における TRP チャネルを介したリン酸化制御機構の解析  | B-3  |
| 5B-22      | 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター   | 特任教授                    | 長田 重一           | 細胞膜におけるリン脂質の非対称分布とその崩壊  | B-3  |
| 5B-23      | 関西医科大学   | 准教授                     | 小早川 高           | 低酸素脳死における電位依存性カルシウムチャネルリン酸化の検証  | B-3  |
| 5B-24      | 東京医科歯科大学   | 教授                      | 石野 智子           | マラリア原虫感染機構解明のための宿主細胞との相互作用解析  | B-3  |
| 5B-25      | 北海道大学大学院理学研究院  | 教授                      | 石森 浩一郎          | 分子シャペロンによる基質タンパク質の立体構造制御における分子認識機構の解明と応用  | B-10 |
| 5B-26      | 愛媛大学プロテオサイエンスセンター  | 教授                      | 今井 祐記           | ゲム編集による AirID ノックインマウスの作出   | B-4  |
| 5B-27      | 徳島文理大学・薬学部   | 教授                      | 葛原 隆            | インフルエンザウイルス蛋白質の化学修飾の解析  | B-2  |
| 5B-28      | 京都大学大学院医学研究科   | 特定准教授                   | 沖 真弥            | 炎症性腸疾患と関連する non-coding SNP の機能解析  | B-4  |
| 5B-29      | 京都大学大学院医学研究科   | 特別教授                    | 本庶 佑            | 抗体遺伝子多様化の分子機構   | B-3  |
| 5B-30      | 立教大学理学部生命理学科   | 教授                      | 後藤 聡            | ラミン変異による核膜崩壊の分子機構の解析  | B-3  |
| 5B-31      | 兵庫医科大学   | 教授                      | 久保 聡            | Bi-functional クリプトクロムの動的な構造と機能制御  | B-10 |
| 5B-32      | Baylor College of Medicine   | Associate Professor     | 福田 真            | BioID法を用いた視床下部 Rap1 と相互作用するタンパク質の網羅的解析  | B-3  |
| 5B-33      | 愛媛大学プロテオサイエンスセンター  | 准教授                     | 村井 純子           | SLFN11 の機能の独自性を生み出す分子機構の解明  | B-3  |
| 5B-34      | 広島大学大学院医系科学研究科   | 教授                      | 岡田 賢            | 原発性免疫不全症の新規原因遺伝子の解明   | B-7  |
| 5B-35      | 九州大学   | 教授                      | 池ノ内 順一          | 細胞接着装置を構成する新規タンパク質の同定   | B-3  |
| 5B-36      | 徳島大学医歯薬学研究所  | 准教授                     | 松井 尚子           | ヒト胸腺上皮細胞の RNA シークエンス解析  | B-14 |
| 5B-37      | 慶應義塾大学薬学部衛生化学講座  | 教授                      | 多胡 めぐみ          | RNA ヘルパーゼ DDX5 を介した慢性骨髄増殖性腫瘍の発症機序の解明  | B-3  |
| 5B-38      | 宮崎大学医学部  | 准教授                     | 上地 珠代           | ゼブラフィッシュを用いたリボソーム病の発症機序の解明  | B-3  |
| 5B-39      | 大阪大学 大学院 生命機能研究科   | 准教授                     | 柳谷 耕太           | オルガネラの恒常性維持における統合的ストレス応答の意義   | B-5  |
| 5B-40      | Institute of Experimental Diabetes Research, Hannover Medical School     | Niedersachsen-Professor | Sigurd Lenzen   | Role of the integrated stress response transcription factor ATF4 in the progression of lipotoxicity in pancreatic $\beta$ -cells. | B-5  |
| 5B-41      | 徳島大学医歯薬学研究所  | 教授                      | 瀬川 博子           | 抗老化因子を制御するミネラル栄養学の確立  | B-4  |

共同利用施設紹介



藤井節郎記念医科学センター  
2階、3階、4階、5階



先端酵素学研究所B棟  
1階、5階、6階



先端酵素学研究所A棟  
1階、2階

共同利用機器

先端酵素学研究所の共同利用機器は、徳島大学蔵本キャンパス内の3つの建物（先端酵素学研究所A棟、先端酵素学研究所B棟、藤井節郎記念医科学センター）に目的に合わせてそれぞれ機能別に配置しています。

先端酵素学研究所A棟では、1階に組織解析用の共同利用機器が設置されており、2階には実験講習会等にも利用できる研究機器が共同利用・共同研究オープンラボに設置されています。研究所バイオリソースの保存や、P3実験を可能にする設備もオープンラボに併設しています。

先端酵素学研究所B棟1階には、用途に応じて共同利用機器を配置した共同機器室5室を整備しています。共同機器室AにはシーケンサーやデジタルPCRを含むリアルタイムPCR機器等といった生化学実験で汎用する共同利用機器が設置されています。共同機器室Bには蛍光マイクロディセクタやセルソータ等の細胞分取装置が設置されています。共同機器室Cには高並列リアルタイムPCR装置やマイクロアレイ解析装置等のハイスループットな遺伝子解析機器が設置されています。共同機器室Dには共焦点レーザー顕微鏡等の顕微鏡が設置されています。共同機器室Fには創薬研究に活用できるライブラリーや自動分注機が設置されています。5階と6階には動物実験施設があり、動物実験で必要となる共同利用機器が設置されています。

藤井節郎医科学センターでは、2階にハイコンテンツアナライザーや次世代シーケンサー等の高深度解析機器を配置した共同機器室2室を整備しています。3階と5階には学際融合研究プロジェクトを推進するための基盤機器がオープンラボに完備されており、研究プロジェクト遂行に必要な解析機器が共通機器室に設置されています。また、3階と5階から等しくアクセスできる4階の2つのファンリティーには、学内外の先進的な研究を支援する質量分析受託解析や病理組織受託解析に必要な機器が設置されています。



## 共通機器一覧

### 遺伝子解析機器

次世代シーケンサー MiSeq  
次世代シーケンサー NextSeq550  
DNAシーケンサー 3500xL x24  
マイクロアレイ  
DNAマイクロアレイスキャナー  
マイクロアレイアナライザー 2100 Bioanalyzer  
リアルタイムPCR BioMark HD MX/HXシステム  
リアルタイムPCR LightCycler x32  
リアルタイムPCR 7900HT x384  
リアルタイムPCR StepOnePlus  
デジタルPCR QuantStudio 3D  
デジタルPCR QX200  
核酸自動処理装置 QIACube  
自動ミニプレップ装置 GENE PRER STAR  
超精密微量分注機 Mantis  
自動分注機 OT-2 Liquid Handling System  
マイクロチップ電気泳動装置 MultiINA  
分光光度計 BioSpec-nano  
イメージアナライザ COMBO II AE6982FXCP

### 蛋白質解析機器

ハイブリッド質量分析計 Q Exactive Plus  
高分解能フーリエ変換型質量分析装置 Q-Exactive  
超高分解能フーリエ変換型質量分析装置 Orbitrap Fusion  
液体クロマトグラフ EASY-nLC 1200  
クロマトグラフィーシステム AKTA pure 25L1  
クロマトグラフィーシステム AKTA FPLC  
HPLC/UHPLCシステム Vanquish  
密度勾配層分取装置一式 ADVANTEC  
密度勾配用装置 Gradient Master 108  
結晶化用ナノリッター分注装置 Mosquito  
減圧濃縮装置 SPD1010  
エキソソーム自動回収装置 AFC qEV用オートフラクションコレクター  
アコースティックソルビライザー S220  
マルチビーズショッカー MB755U  
細胞破碎機 S SONIFIER MODEL 250D  
フレンチプレス細胞破碎機 AFPS-20KM  
ルミノメーター GloMax Discover  
バイオセンサー BIACORE 3000  
分子間相互作用解析装置 BLItz  
ケミルミ・ゲルイメージャー ChemiDoc Touch  
蛍光 CCD イメージャー ODYSSEY  
画像解析装置 Typhoon FLA9500  
画像解析装置 Image Quant 800  
二次元電気泳動装置

### 細胞解析機器

フローサイトメーター FACSVerse  
フローサイトメーター FACSCalibur  
フローサイトメーター FACS S3e  
セルソーター FACSAria II  
細胞分離装置 autoMACS Pro  
シングルセル自動調整システム C1

インクジェット式1細胞プリンター Single Cell Printer-TSO  
組織分散・破碎装置 gentle MACS Octo Dissociator with Heaters  
超精密微量分注機 Mantis  
マルチウェルプレート分注機 Multidrop  
ELISPOTアナライザー ImmunoSpot S6  
細胞イメージングマルチモードリーダー Cytation3  
ハイコンテント共焦点イメージングシステム Operetta CLS System  
プレートリーダー infinite F500  
遺伝子導入装置 NEPA21  
遺伝子導入装置 Gene Pulser Xcell 165-2660J1

### 組織・動物解析機器

レーザーマイクロロイセクター PALM MicroBeam  
クライオスタット CM1520  
マルチハイブリダイゼーション処理装置 HYBRIMASTER HS-300  
実験動物用X線CT装置 LCT-200  
X線照射装置 MBR-1505R2  
マイクロマニピュレーター Leica  
マニピュレーター MN-188E  
マイクロインジェクター セルトラムVario  
臨床化学自動分析装置 スポットケム EZ SP-4430  
電極式電解質分析装置 スポットケム EL SE-1520 N  
尿化学分析装置 thinka RT-4010  
臨床化学分析装置 VetScanVS2

### 顕微鏡

正立型二光子レーザー顕微鏡 A1R MP  
共焦点レーザー顕微鏡 FV10i LIV  
共焦点レーザー顕微鏡 FV1200  
オールインワン蛍光顕微鏡 BZ-X800  
オールインワン蛍光顕微鏡 BZ-9000  
正立顕微鏡 BX-53  
顕微鏡デジタルカメラ  
実体顕微鏡 SZX12  
倒立顕微鏡 TE300-NT

### 遠心機

超遠心機 himac cp80wx  
卓上型超遠心機 Optima MAX-XP  
大容量高速冷却遠心機 RC6 Plus  
微量高速冷却遠心機 Himac CF7D2  
微量高速冷却遠心機 KITMAN-18

### ソフトウェア

次世代シーケンサー解析 Biomedical Genomics Workbench  
次世代シーケンサー解析 CLC Genomics Workbench  
遺伝子発現データベース GENEVESTIGATOR  
網羅的遺伝子発現解析 GeneSpring GX  
プロテオーム統合解析プラットフォーム Proteome Discoverer 2.2

### その他

大判プリンター imagePrROGRAF iPF8400F

「さきかけ」加齢による生体変容の基盤的な理解 / 加齢変容

## 加齢による胸腺の退縮における胸腺上皮細胞変容の基盤研究



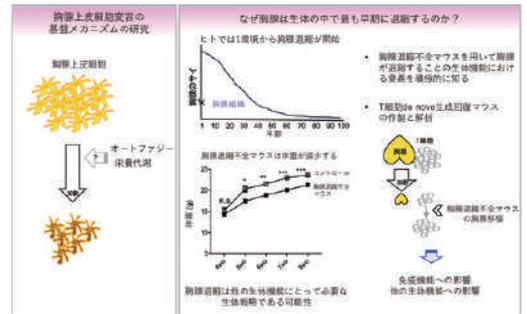
大東 いずみ

### Q 採択された研究内容について

T細胞の産生器官である胸腺は生体内で最も早期に退縮し、それによるT細胞産生の低下は獲得免疫機能低下や加齢関連疾患の発症などに関与します。胸腺退縮は、胸腺の機能を担う胸腺上皮細胞の変容が原因ではないかと考えられていますが、その基盤メカニズムはよく分かっていません。本研究では、これまでの研究結果から注目している栄養代謝関連分子とオートファジー分子の変動ということを中心に、胸腺上皮細胞変容メカニズムの解明に挑みます。また、胸腺の退縮不全マウスを用いて、胸腺はなぜ早期に退縮する必要があるのか、生体における器官退縮の本質に迫ります。

### Q これまでの研究歴について

私は20年くらい胸腺の研究を行っていて、この10年くらいは胸腺上皮細胞の分化メカニズムの研究を行ってきました。日本は超高齢化社会で健康寿命をいかに伸ばすかというのが大きな課題になっているという背景があり、これまでの胸腺上皮細胞研究を基盤として新たな研究を展開するという時に、器官の中でいち早く退縮する胸腺を老化研究のモデル器官として、加齢による獲得免疫機能低下に対する対処法などの開発へとつながるような研究ができるのではないかと考えました。



### Q 技術的な優位性や共同研究について

プロテオーム解析は本研究所・細胞情報学分野の小迫先生との共同研究で進めています。糖代謝をターゲットとした網羅的なメタボローム解析については、今回のさきかけで同期として採択された熊本大学・国際先端医学研究機構の有馬先生とコラボレーションする予定です。このようなメタボローム解析でも、胸腺上皮細胞の数が100倍近く増加している胸腺退縮不全マウスが強力なツールになると考えています。

### Q 研究環境について

装置は充実していると思います。細胞分取のためのセルソーターやデジタルPCR装置、マウス血液の生化学検査ができる臨床化学自動分析装置 (VetScanVS2)、RNAシーケンスの解析ソフトウェア (CLC Genomics Workbench) などをよく利用します。改善点として、海外では一般的だと思いますが、共通機器専属のオペレーターがいてくれたらありがたいと思います。

## 創発的研究支援事業

## 分子シャペロンから理解する動的な生命システム



齋尾 智英

### Q 採択された研究内容について

本研究では、分子シャペロンという新たな切り口から、生命の理解のための鍵として注目される「液-液相分離現象」の制御と機能発現のメカニズム解明に取り組みます。そのために、立体構造解析、光操作ツール開発、細胞内および生体組織・生物個体の相分離光操作、から構成される包括的な研究を推進します。本研究によって、従来の学術体系が刷新され、医療や化学工業など多分野における革新的イノベーションを生むと期待されます。

### Q これまでの研究歴について

大学院での私の研究は、NMRを用いたタンパク質構造解析のための手法開発と適用が主体でした。学位取得後は、NMRを使って生命システムのメカニズム解明するような研究がしたいと思い、2011年から3年半アメリカへと留学しました。留学先では、タンパク質フォールディングを補助する分子シャペロンについての構造生物学研究に取り組み、帰国後も継続しています。この数年では、シャペロンの新たな側面として、分子の機能的集合である液-液相分離の制御が注目されるようになってきました。現在は、シャペロンによる液-液相分離制御のメカニズム解明と、それによる生命システムや疾患のメカニズムの一端の解明を目指しています。



### Q 技術的な優位性や共同研究について

私たちは、NMRや分光法を主要技術とした構造解析、相互作用解析、ダイナミクス解析などを行なっています。主にタンパク質の分子レベルでの解析から、タンパク質の機能発現、および疾患における機能不全のメカニズムの解明を目指しています。計測技術を開発されている方や、細胞・組織レベルの研究分野の方との共同研究について積極的に進めています。

### Q 知財などを出された経験や今後の知財や応用研究につながる可能性について

私たちの研究プロジェクトの一つとして、筋萎縮性側索硬化症に関係する因子の液-液相分離制御のメカニズム、および制御破綻からの毒性発現メカニズムについての解明に取り組んでいます。この研究プロジェクトでの、奈良医大 森 英一朗 先生、産総研 福田 峻介 先生との共同研究体制を基盤に、2022年に森先生がモルミル株式会社 (奈良県立医科大学、産業技術総合研究所、徳島大学認定ベンチャー) を設立し、私は科学顧問としてその活動に関わっています。アカデミア研究では、基盤的研究から得られた知見を社会還元することも求められていると思いますので、今後、ベンチャー企業を介した活動の重要性は一層高まると思います。

### Q 研究環境について

徳島大学先端酵素学研究所は、基礎医学や生命科学の研究分野における活気ある研究組織だと思います。それを支える基盤の一つが、充実した共用機器やオープンラボスペースではないかだと思います。私自身も、徳島大学に赴任した際には、ラボスペースを整備している期間にオープンラボスペースを使わせていただき、研究活動を中断させることなく研究室の立ち上げを行うことができました。さらに、大小様々な共用機器が充実しているため、効率的な研究推進が可能です。以上のように、先端酵素学研究所の環境は、効率的な研究推進を可能にする、効率的な設計がなされていると思います。

2型糖尿病発症を運つづける膵β細胞のプロテオスタシス変容・破綻の包括的理解



三宅 雅人

Q 採択された研究内容について

本研究は、特に2型糖尿病の発症前段階に着目して血糖降下作用をもつホルモンであるインスリンを産生している膵臓のβ細胞（膵β細胞）のタンパク質恒常性の変化を明らかにすることを旨とします。2型糖尿病では脂肪・骨格筋などの末梢臓器でインスリンが効きにくくなり、それを代償するために膵β細胞はインスリンを多く合成して分泌しますが、それが継続すると膵β細胞が疲弊し、インスリン分泌量が低下してしまいます。この研究において、2型糖尿病の発症までにインスリン産生がどうやって増大するか、さらに過剰となったインスリン産生がどのようにして細胞のストレスを引き起こすか、を解明して2型糖尿病の新規治療法の開発に繋げていきます。

Q これまでの研究歴について

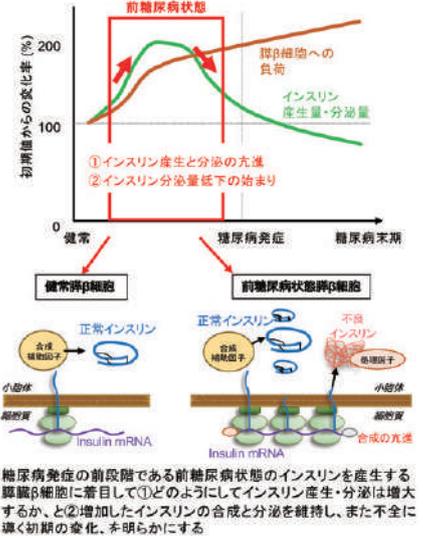
私は農学部出身で、博士課程までは家畜を使って細胞分化や代謝の細胞生物学的な研究をしていました。その後、より高度な細胞・分子生物学的研究を習得したく、徳島大学に移りました。徳島大学では、膵β細胞とインスリン標的臓器を対象として肥満や糖尿病を中心とした代謝疾患における小胞体ストレスの意義について研究を行ってきました。また、それら疾患における翻訳を制御するストレス経路である統合的ストレス応答についても研究してきました。今後はそこからさらに範囲を広げて、疾患のみならず代謝の恒常性維持機構とタンパク質恒常性の関係についても明らかにしていきたいと思ひます。

Q 技術的な優位性や共同研究について

今回の研究では、細胞情報学分野の吉川先生の確立したリボソームの分離技術を利用します。この技術はHPLCを使ってリボソームタンパクの複合体を単離・分析する技術なのですが、この技術は従来より少数のサンプルで再現性が高く解析できる技術で優位性が高いと考えています。学内の研究クラスター・特殊化リボソームとしても吉川先生とは共同研究を進めています。また翻訳装置や相互作用分子のプロテオーム解析については、同じく細胞情報学分野の小迫先生と共同研究を進める予定です。

Q 研究環境について

研究所内の共同利用機器は、ハイコンテツツアナライザやオールインワン顕微鏡、セルソーター、リボソームプロファイリングで使用するHPLCシステムなど本課題で活躍する装置も含めて本当に充実しています。また、学内にプロテオミクスやメタボミクスなどの様々な技術に精通した研究者や免疫やがんなど様々な疾患を研究している専門家がいて多様な意見を聞けるのもとても有益です。



糖尿病発症の前段階である前糖尿病状態のインスリンを産生する膵β細胞に着目して①どのようにしてインスリン産生・分泌は増大するか、②増加したインスリンの合成と分泌を維持し、また不全に導く初期の変化、を明らかにする

創発的研究支援事業

血行力学特性が規定する心臓内腔形態の秩序形成



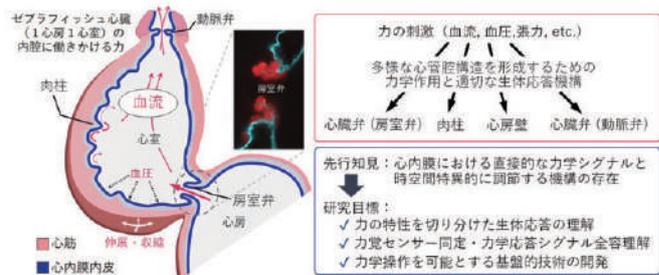
福井 一

Q 採択された研究内容について

心臓は拍動し、細胞に対する外部からの力学刺激は発生から恒常性維持に至るまで必須の役割をもちますが、「力が果たす作用」は殆ど理解できていません。これまでに行ってきた研究で、力に応答した新たな生体シグナルを見出しました。本研究では心臓管腔内の血流情報を切り分けて捉え、力学刺激を細胞内情報に変換する生物学的機構（メカトランスダクション機構）の全容に迫ります。そして適切な血流と収縮力を保つための心臓管腔形態がどのように形成されるのか、新たな理解の提示を目指します。

Q これまでの研究歴について

私は薬学部で学んだのですが、そこでは免疫の複雑さと病気への関わりに興味をもっていました。その後、より基礎的な生命現象への知的好奇心が高まり、発生学、細胞生物学、現在は生物物理学を組み込んだ融合的研究へと変遷してきました。研究対象としては、十数年ほど複雑な心臓の形が成り立つ過程に興味をもち続けています。そして拍動する心臓で生じる「力」の役割を知りたいと考え、留学して開始した研究が採択テーマの基になっています。私は学位取得からかなり経って留学を決断したのですが、海外研究者との交流や研究スタイルの違いを肌で感じる事ができ、非常に有意義でした。後悔なく研究するためにも、自分は一体何をしたいのか、どのような手法がとれるのか、これからも考え続けていくつもりです。



Q 技術的な優位性や共同研究について

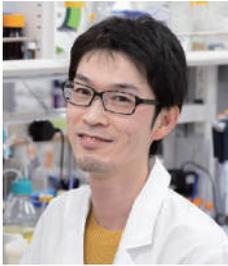
ゼブラフィッシュ胚を用いて生体シグナルや組織形成を可視化できる個体イメージングは、皆さんに提供できる技術です。加えて、個体イメージングに自身が開発した個体レベルで力を操作する手法を組み合わせることは技術的優位性があると思ひますので、共同研究に繋げてもっと特色をだしていければと思ひています。自身の研究では力学応答に関わる新たな因子をプロテオミクス解析で知りたいと考えています。本研究所にはプロテオミクス研究で日本のトップを走られる小迫先生の研究室があり、ぜひ共同研究を行いたいと思ひています。

Q 研究環境について

まず研究開始に不可欠な機器・設備がすでに完備されていて、サポート体制も充実かつオープンラボ形式になっているので、自身の研究をスムーズに開始できることが本当に素晴らしいと思ひています。研究所の若手研究者の方々が企画・運営された所内シンポジウムでは、各研究室が持つ特色ある技術を紹介していただき、こちらの研究についても紹介できました。お互いを知り、共同研究に向かう環境ができあがっていることにワクワクしています。また大学全体を見ても、学部間の連携を促進していると感じますし、ラボが本格的に立ち上がったら私も積極的に連携を目指します。(改善点については来たばかりで答えをもちあわせておりません)

## 研究クラスター

## 独自の解析技術と疾患科学の融合によるリボソーム創薬の創生



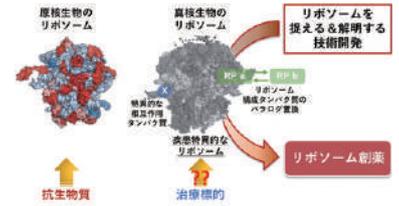
吉川 治孝

### Q 採択された研究内容について

抗生物質が標的とするように、リボソームによるタンパク質合成は有用な創薬標的ですが、特に、本クラスターから見出す「疾患特異的なリボソーム」は創薬標的として大きな可能性ががあります。私たちの、質量分析・次世代シーケンシング・イメージング・ゲノムワイドノックアウト細胞ライブラリー作製・有機合成化学など、研究分野横断的な技術の集積により、新たな解析技術の開発と疾患標的となるリボソームの機能解明を行います。そして得られた成果から「リボソーム創薬」に繋げたいと考えています。

### Q これまでの研究歴について

私は学部から博士課程まで東京農工大学農学部在籍し、プロテオーム解析技術（プロテオミクス）を用いたリボソーム生成成研究をしてきました。博士号取得後は、当時の最先端技術であった網羅的な定量プロテオーム解析を、プロテオミクス研究の本場であるヨーロッパで習得したいと考え、リボソーム生成成の場である核小体のプロテオームを決定した英国ダンディー大学のアンガスラモンド教授の研究室に移りました。ラモンド研究室ではプロテオミクス以外にもタンパク質複合体やペプチドの分離技術を習得し、現在の研究を行う上で重要な技術基盤を確立しています。同時にプロテオミクス研究とリボソーム・リボソーム生成成研究における未開拓なエリアを自分なりに見出し、現在では新たなプロテオミクスの手法開発と、それを応用したリボソーム不均一性やその不均一性が生じるメカニズムについて研究をしています。



### Q 技術的な優位性や共同研究について

私たちのクラスターでは徳島大学にいることのメリットを最大限活用して、学内の様々な専門家とともに分野・学部横断的な研究を展開していることが強みです。実際にプロテオミクスの手法開発では有機合成化学の研究者が必要でしたが、私からの依頼だけでなくお互いが意見を出し合うことで、現在では一人では思いもつかなかった研究へと発展しています。また、歯学部のがん研究の専門家とは本クラスター発の共同研究を開始させており、予想外の発見からAMEDの研究費獲得にも繋がっています。つまり私たちのクラスターは、徳島大学内にある潜在的なセレンディビティの象徴である、と言えるかと思えます。

### Q 知財などを出された経験や今後の知財や応用研究につながる可能性について

先の新たなプロテオミクスの手法開発において、まったく新しいコンセプトの化合物を合成しており、プロテオミクス研究においてブレイクスルーを起こせる可能性があります。現在この化合物について、そしてこの化合物を用いたプロテオミクスの新手法についての特許出願を検討しています。また有効性実証のため、質量分析開発の世界的な企業との連携も開始しています。

### Q 研究環境について

先端酵素学研究所、特に私が所属する藤井節郎記念医学科学センターはオープンラボ形式であり、あらゆる実験機器が共有化されているため、私のような若手研究者には素晴らしい研究環境です。また徳島大学は若手育成を重視しているため、若手に対して様々なチャンスがありますし、若手からの意見も積極的に採り入れてくれます。実際に私のようにPIでなくても研究クラスターを主宰できますし、自分発の研究ができる、そしてそれを研究所や大学がサポートしてくれる、といった基盤があります。一方、先端酵素学研究所だけでなく学内の研究者に向けて先端酵素学研究所のファシリティをオープンにすることで、学内共同研究の促進と徳島大学の研究力向上に繋がるのではないかと感じています。そのためにもファシリティの充実、特に専属のスタッフをつけることが重要なのではないかと感じています。

# 2023年度 徳島大学先端酵素学研究所シンポジウム



開催日 2023年7月31日

若手中堅の研究者で構成された所内セミナー委員会が中心となり、2023年度徳島大学先端酵素学研究所シンポジウムを開催しました。

本会は、年に1回、研究所内の全研究室が集まり、分野間の研究交流、特に若手人材間の交流を通じた研究力の向上と所内の技術利用・共同研究の促進を目的に開催されています。

今年度は新たに着任された水谷先生、福井先生、福田先生の3名の方々に口頭発表をお願いし、これまでの成

果とこれからの挑戦についてご紹介いただきました。また、技術セッションとして所内教員の他、本学の研究支援産官学連携センターから創薬インキュベーションチームの馬場先生、寺本先生と本学技術支援部の西野技術員から支援業務をご紹介していただきました。ポスターセッションでは合計25の演題が発表され、参加者投票を経て、川越 聡一郎さん（分子生命科学分野）、濱田 良真さん（生体機能学分野）に優秀ポスター賞が授与されました。本シンポジウムには、所内の学生・研究員・教員ら60名を超える方々が参加し、ナイトポスターセッションも含めて活発な議論が交わされ、今後の共同研究促進が期待される交流の場とすることができました。

### プログラム

|              |   |
|--------------|---|
| 開会のご挨拶       | 佐々木 卓也 (研究担当理事・副学長)   |
| セッション1       | 神経系における細胞間接着分子の機能<br>水谷 清人 (病態シグナル学分野)  |
| 技術セッション1     | ゲノム編集マウスの作製<br>竹本 龍也 (発生生物学分野)  |
|              | VIKING法による培養細胞のゲノム編集<br>沢津橋 俊 (リエゾンオフィス)  |
|              | 質量分析計を用いた様々なプロテオーム解析技術<br>小迫 英尊 (細胞情報学分野)   |
|              | アカデミア創薬を支援する創薬インキュベーションチームの紹介<br>馬場 良泰、寺本 修二<br>(本学・創薬インキュベーションチーム)               |
| ポスターセッション    | ポスター発表演題数：25題   |
| 技術セッション2     | 分子の立体構造・相互作用・ダイナミクスを評価する手法の紹介<br>齋尾 智英 (分子生命科学分野)                                 |
|              | 培養細胞におけるCRISPR/Cas9を用いた機能的スクリーニングの支援<br>三宅 雅人 (生体機能学分野)                           |
|              | 学内で始めるメタボミクスの紹介<br>西野 耕平 (本学・技術支援部)   |
| セッション2       | 組織形成の理解に向けた力の操作とカ学生体シグナル研究<br>福井 一 (生体力学シグナル分野)                                   |
|              | In situ structural studies of membranous molecular machinery<br>福田 善之 (分子細胞形態学分野) |
| ポスター賞表彰      |   |
| 閉会のご挨拶       | 松久 宗英 (先端酵素学研究所・所長)   |
| ナイトポスターセッション |   |



## 高校生向け「遺伝子組換え実験講習会」

開催日 2023年7月27日、28日

代表者：大東 いずみ（免疫系発生学分野）  
参加者：徳島県内の高校14校から、生徒24名

目的：徳島県内の高校生を対象に、基礎的な実験技術の習得と「遺伝子」及び「遺伝子組換え」に関する理解と知識を深めるための講習会を実施しました。

遺伝子の基礎知識や遺伝子組換えに関する法令について学び、オワンクラゲ由来の緑色蛍光タンパク質（GFP）遺伝子を大腸菌に導入する遺伝子組換え実験と、参加者自身の毛根からゲノムDNAを抽出し、PCR法によるヒトゲノム多型解析を実体験しました。



## ひらめき☆ときめきサイエンス ～ようこそ大学の研究室へ～

『自分の目で細胞を見て自分の手でDNAを取り出そうー研究は意外と簡単で楽しい?!』

開催日 2023年8月3日、4日

実施者：徳島大学・リボソーム研究クラスター：  
吉川 治孝（細胞情報学分野）、三宅 雅人（生体機能学分野）、稲垣 舞（薬学部）、傳田 将也（薬学部）、常松 貴明（歯学部）  
参加者：小学5・6年生 2日間で40名（応募者数は県内外から372名）

目的：「研究って意外と簡単なんだな」「研究は楽しいな」と感じていただくことを目的に、大学や企業で実際に行なわれている生命科学研究の一部を、小学生という比較的早い段階で体験してもらいました。

小学5・6年生を対象とした夏休み科学実験体験プログラム「自分の目で細胞を見て 自分の手でDNAを取り出そう」を開催し、正常状態と病気（がん）の状態の組織の観察や、すだちや鯛などの徳島県の名産品からDNAを抽出する実験を体験していただきました。また付き添われた保護者とともに、先端酵素学研究所・藤井節郎記念医科学センター内を見学し、最先端の生命科学研究が行われる現場を間近に見ていただきました。



# 主な獲得研究費

## 令和3年度

### 科研費（新規のみ）

| 研究種目             | 課題番号     | 研究代表者 | 研究課題名                                    |
|------------------|----------|-------|--|
| 新学術領域研究（研究領域提案型） | 21H00461 | 松本 満  | ネオ・セルフの生成・機能・構造                          |
| 基盤研究（B）          | 21H02882 | 峯岸 克行 | 新規高IgE症候群の病態形成機構の解明と治療法開発                |
| 学術変革領域研究（B）      | 21H05094 | 齋尾 智英 | 生体分子の構造形成における遅延制御メカニズム解明                 |
| 基盤研究（C）          | 21K06138 | 吉川 治孝 | 簡便なリボソームインタラクトーム解析法によるMyc依存性のがん原リボソームの同定 |
| 基盤研究（C）          | 21K07041 | 木本 貴士 | 長期免疫誘導型肺サーファクタント由来アジュバント添加新型コロナ経粘膜ワクチン開発 |
| 基盤研究（C）          | 21K07125 | 松下 洋輔 | 新規家族性乳がん感受性遺伝子の同定と既知原因遺伝子のVUSリスク評価法の確立   |
| 基盤研究（C）          | 21K07462 | 原 英之  | ネクトローシスをトリガーとした異常型プリオン蛋白質産生メカニズムの解明      |
| 基盤研究（C）          | 21K11623 | 松久 宗英 | IoTとスマートスピーカーを活用した個別化糖尿病自己管理支援プログラムの実証研究 |
| 挑戦的研究（萌芽）        | 21K19269 | 高岡 勝吉 | 哺乳類胚発生休止における子宮の役割と試験管内再現技術の開発            |
| 挑戦的研究（萌芽）        | 21K19270 | 竹本 龍也 | 原腸陥入を開始させる少数細胞の同定と解析                     |

### その他外部資金（500万円以上）

| 機関名                        | 事業名   | 研究代表者 | 研究課題名   |
|----------------------------|---|-------|---|
| 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構        | 医療機器等における先進的研究開発・開発体制強化事業 先進的医療機器・システム等開発プロジェクト | 木戸 博  | 各種抗体の抗原親和性モニターによる診断・治療一体化アレルギー免疫療法の有効性向上の治療戦略研究 |
| 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構        | 革新的がん医療実用化研究事業                                  | 片桐 豊雅 | がん抑制因子活性化を利用した難治性内分泌腺癌性乳がん治療薬の開発                |
| 国立研究開発法人 科学技術振興機構          | ムーンショット型研究開発事業                                  | 片桐 豊雅 | オミックス解析基盤の構築・多階層統合解析プラットフォーム・データベースの構築と運用       |
| 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構        | 次世代がん医療創生研究事業                                   | 片桐 豊雅 | がん抑制因子活性化を利用した治療耐性獲得乳がんに対する新規治療法開発              |
| 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構        | 橋渡し研究プログラム                                      | 親泊 政一 | 膵β細胞機能回復作用を持つ新規糖尿病治療薬の開発                        |
| 国立研究開発法人 科学技術振興機構          | 創発的研究支援事業                                       | 齋尾 智英 | 分子シャペロンから理解する動的な生命システム                          |
| 国立研究開発法人 科学技術振興機構          | 創発的研究支援事業                                       | 高岡 勝吉 | 哺乳類胚発生におけるプログラムされた発生休止の解明                       |
| 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構        | 難治性疾患実用化研究事業                                    | 齋尾 智英 | 液-液相分離の制御と破綻に着目した筋萎縮性側索硬化症の分子機構解明               |
| 国立研究開発法人 科学技術振興機構          | 戦略的創造研究推進事業 個人型研究（さきがけ）                         | 高岡 勝吉 | 哺乳類胚発生における発生休止の細胞ダイナミクス                         |
| 国立研究開発法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構 | 官民による若手研究者発掘支援事業（共同研究フェーズ）                      | 沢津橋 俊 | ゲム編集技術を基盤とした細胞加工によるタンパク繊維の開発                    |
| 国立研究開発法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構 | 官民による若手研究者発掘支援事業（共同研究フェーズ）                      | 竹本 龍也 | ゲム編集を活用した鶏卵雌雄判別技術の確立                            |
| 徳島県                        | 徳島県産学官連携糖尿病治療薬開発推進費補助金                          | 親泊 政一 | 小胞体ストレス作用機序による糖尿病治療薬創製                          |

## 令和4年度

### 科研費（新規のみ）

| 研究種目             | 課題番号     | 研究代表者  | 研究課題名                                    |
|------------------|----------|--------|--|
| 基盤研究（B）          | 22H02560 | 齋尾 智英  | プロミスカス認識の集積によるシャペロンの機能調節メカニズム            |
| 基盤研究（B）          | 22H02892 | 松本 満   | 真の標的遺伝子の特定によるAire機能の全貌解明                 |
| 基盤研究（B）          | 22H03042 | 高岡 勝吉  | 胎児発生における母性因子の役割と加齢による破綻                  |
| 基盤研究（B）          | 22H03089 | 福本 誠二  | 生命の維持に必須のリン感知機構の解明                       |
| 新学術領域研究（研究領域提案型） | 22H04847 | 松崎 元紀  | 細胞内ストレス応答の情報熱力学的な理解                      |
| 学術変革領域研究（A）      | 22H05633 | 高岡 勝吉  | 哺乳類胚発生休止の最適化における胚細胞の競合的コミュニケーション         |
| 基盤研究（C）          | 22K06900 | 大東 いずみ | 自己免疫疾患とガンの病態に関するケモカインCCL21の発現制御メカニズムの研究  |
| 基盤研究（C）          | 22K07120 | 森本 純子  | Aire遺伝子の機能不全による自己免疫応答に関わる分子の探索と治療への応用    |
| 基盤研究（C）          | 22K08600 | 川田 淳司  | 宿主の炎症性マクロファージを標的とした新興感染症に対する原因療法開発       |
| 若手研究             | 22K14838 | 伊藤 剛   | 酵母を用いたマラリア原虫特有の代謝酵素における分子特性の理解と抗マラリア剤の創製 |
| 若手研究             | 22K15278 | 松崎 元紀  | IRE1による多次元小胞体ストレス感知メカニズムの解明              |
| 挑戦的研究（開拓）        | 22K18361 | 齋尾 智英  | 光技術と構造生物学の融合による過渡構造解析                    |
| 挑戦的研究（萌芽）        | 22K19437 | 松本 満   | 胸腺トランスをめぐって2課題の解決                        |
| 研究活動スタート支援       | 22K20633 | 熊代 宗弘  | 時間分解構造解析から解き明かすタンパク質フォールディングの制御機構        |

### その他外部資金（500万円以上、新規のみ）

| 機関名                 | 事業名  | 研究代表者  | 研究課題名                                  |
|---------------------|--|--------|--|
| 国立研究開発法人 科学技術振興機構   | 研究成果展開事業 共創の場形成支援（産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム） | 竹本 龍也  | 食の未来を拓く革新的先端技術の創出に関する国立大学法人徳島大学による研究開発 |
| 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 | 戦略的創造研究推進事業 革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ（PRIME）      | 三宅 雅人  | 2型糖尿病発症を運命づける膵β細胞のプロテオスタシス変容・破綻の包括的理解  |
| 国立研究開発法人 科学技術振興機構   | 戦略的創造研究推進事業 個人型研究（さきがけ）                    | 大東 いずみ | 加齢による胸腺の退縮における胸腺上皮細胞変容の基盤研究            |

## 令和5年度（7月1日時点）

### 科研費（新規のみ）

| 研究種目                    | 課題番号     | 研究代表者 | 研究課題名  |
|-------------------------|----------|-------|--|
| 国際共同研究加速基金（国際共同研究強化（A）） | 21KK0266 | 吉川 治孝 | がん組織特異的な特殊化リボソーム解析法の確立とその分子実体の解明               |
| 基盤研究（B）                 | 23H02478 | 小迫 英尊 | 先端プロテオミクス技術の開発による自然免疫シグナルの新規制御機構の解明            |
| 基盤研究（B）                 | 23H02798 | 坂口 末廣 | プリオン病の予防・治療法開発を目指したプリオン以外の病原体の究明と病態解明研究        |
| 基盤研究（B）                 | 23H02970 | 吉丸 哲郎 | BIG3-PHB2複合体を標的としたHER2陽性乳がんの薬剤耐性を克服する多角的がん治療戦略 |
| 学術変革領域研究（B）             | 23H03859 | 高岡 勝吉 | フィロスタシス研究を創成支援する総括                             |
| 学術変革領域研究（B）             | 23H03860 | 高岡 勝吉 | 発生休止におけるフィロスタシスの解明                             |
| 学術変革領域研究（A）             | 23H04260 | 親泊 政一 | 癌化に関わる特殊リボソームによる非典型的翻訳の網羅的探索                   |
| ひらめき☆ときめきサイエンス          | 23HT0137 | 吉川 治孝 | 自分の目で細胞を見て、自分の手でDNAを取り出す - 研究は意外と簡単で楽しい?!      |
| 基盤研究（C）                 | 23K05657 | 服部 良一 | 特異同位体修飾を用いた相分離制御破綻の分子描画                        |
| 基盤研究（C）                 | 23K05697 | 茂谷 康  | 自然免疫分子STINGの輸送を駆動する小胞体-ゴルジ体接触領域の時空間解析          |
| 基盤研究（C）                 | 23K06651 | 内山 圭司 | がん微小環境でのIRE1恒常的活性化に必須な小胞体-ゴルジ体間シャトル輸送機構の解明     |
| 基盤研究（C）                 | 23K10799 | 森 博康  | 茶カテキンの食品機能性に注目した新たなサルコペニア予防と治療方法の創出            |
| 特別研究員奨励費                | 23KJ1662 | 熊代 宗弘 | 時間分解分光計測から拓く過渡的構造生物学                           |

### その他外部資金（500万円以上、新規または\*転入のみ）

| 機関名                 | 事業名                                      | 研究代表者 | 研究課題名  |
|---------------------|--|-------|--|
| 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 | 戦略的創造研究推進事業 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ（CREST）* | 水谷 清人 | 神経細胞とグリア細胞の老化制御機構の解明とそのアルツハイマー型認知症の診断・治療法の開発への応用     |
| 国立研究開発法人 科学技術振興機構   | ムーンショット型研究開発事業*                          | 水谷 清人 | 免疫系に着目した血管性認知症および混合型認知症における臓器間ネットワークの解明              |
| 国立研究開発法人 科学技術振興機構   | 創発的研究支援事業                                | 福井 一  | 血行力学特性が規定する心臓内腔形態の秩序形成                               |
| 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 | 難治性疾患実用化研究事業                             | 齋尾 智英 | 液-液相分離制御破綻に着目した筋萎縮性側索硬化症における運動ニューロン障害の分子病態解明に関する研究開発 |

## 大学発ベンチャー・オープンラボ紹介

### 先端酵素学研究所に関連した徳島大学発ベンチャー企業

小胞体ストレス研究所株式会社



<https://www.erstress.co.jp/>

認定年月日：2017年1月26日 大学関係者：親泊 政一

主たる事業：癌の予防診断マーカー、治療薬の研究開発・製造・販売

ミッション・ビジョン

世間に先駆けて、糖尿病の発症に小胞体ストレスが原因となることを発見した研究技術を社会還元するため、徳島大学発ベンチャー企業として2017年1月に「小胞体ストレス研究所株式会社」を設立。徳島大学発の技術を基に小胞体ストレスが関わる様々な病気の治療薬を開発することを目的にしており、すでに国内外の製薬会社との共同開発を行っています。

応用酵素医学研究所株式会社



<http://www.americ.co.jp/>

認定年月日：2017年2月21日 大学関係者：木戸 博、千田 淳司

主たる事業：生体成分に関連する医薬品等の研究開発・製造・販売、抗原親和性抗体価受託解析

ミッション・ビジョン

医療現場から発信される様々な問題点を、大学・研究機関で実施されている基礎研究と結びつけることで、画期的な診断、予防、治療法の最先端ツールを開発いたします。そのため、医学応用研究について実績のある医学、理学、工学、薬学の専門家の指導の基に、医療現場に立ち会いながら諸問題を解決し、成果を広く社会へ還元し、社会貢献をすることを私たちの使命としております。

株式会社大学シーズ研究所



認定年月日：2017年2月21日 大学関係者：沢津橋 俊

主たる事業：地域資源や大学シーズを活用した商品の開発・販売・コンサルティング業務

ミッション・ビジョン

時代の変化に伴い、地域や自治体、企業に求められる立場も刻々と変化しております。ライバルと同じ戦略を続けても混戦から抜け出せません。自分たちの強みを認識し、ライバルの動向を見極め「勝てる戦略」を立案し、収益力を高める。大学シーズ研究所は社会の環境変化を的確に捉え、イノベーションを起こすためのアイデアを地域や大学から創出し、商品価値として世界へ提供して参ります。

株式会社セツロテック



<https://www.setsurotech.com/>

認定年月日：2017年2月22日 大学関係者：竹本 龍也、沢津橋 俊

主たる事業：ゲノム編集動物の作成及び解析、ゲノム編集受託

ミッション・ビジョン

生物の潜在的な力を借りて、あなたと地球の課題を解決する産業を創造するゲノム編集産業革命で、人と地球をもっと豊かに当社では、ゲノム編集技術を「生き物の多様な能力を引き出す」技術であると捉えています。将来的には研究分野にとどまらず、ゲノム編集生物を広く産業界に提供する基盤的な企業へと成長し、ゲノム編集産業を開拓することを目指しています。ゲノム編集技術を用いて、人々の暮らしをより豊かにし、持続可能な社会の実現へ貢献できるよう取り組んでまいります。

モルミル株式会社



<https://www.molmir.co.jp/>

認定年月日：2022年8月10日 大学関係者：齋尾 智英

主たる事業：分子の動きに基づいた創薬開発

ミッション・ビジョン

「モルミル (molmir)」は分子 (molecule) を見る (miru) という意味を込めた造語です。原子レベルで分子の動きを捉えることでALS (筋萎縮性側索硬化症) を含む難病の治療法を開発します。ALS (筋萎縮性側索硬化症) を含む難病の治療法を開発し、日本から世界に創薬の新たな可能性を提示します。

### 学際融合研究によるイノベーションを育むインキュベーションセンター

藤井節郎記念医科学センター



センター長：親泊 政一

<https://www.fujii.tokushima-u.ac.jp/>

藤井節郎記念医科学センターは、学際融合研究によるイノベーションに繋がる優れた生命科学研究成果を挙げることをミッションにしています。そのために、オープンイノベーションの核となるラボスペースや共通機器を整備しており、効率的な研究環境による研究機能を強化していきたいと考えています。今後とも幅広い研究者のニーズに応えるべく施設整備に取り組んで参りますので、研究領域や産学官を横断した学内外の研究者のご活用を期待しています。3・5階には開かれた研究体制の構築を推進するため、寄附研究部門や共同研究部門など研究組織等の枠をこえてプロジェクト研究を推進する研究共用施設として「オープンラボ」を設置しています。また、4階には独立した研究スペースとして利用が可能な「共通機器室」を設置し、多くの研究者に研究の場を提供しています。



オープンラボ・レンタルラボを利用したい方：右記のリンクより『利用について』をご確認ください。 <https://www.fujii.tokushima-u.ac.jp/lab-usage/>

## 徳島大学先端酵素学研究所へのアクセス



### ✈️ 航空機利用の場合

東京 約1時間10分 徳島空港 バス約30分  
 福岡 約1時間30分

### 🚆 鉄道利用の場合

JR岡山駅 瀬戸大橋経由 約1時間 JR高松駅 高徳線 約1時間10分

### 🚌 バス利用の場合

京都・神戸・大阪 明石海峡大橋・淡路島経由 約1時間50分～2時間50分  
 関西空港方面 約2時間～3時間  
 高松・松山・高知 約2時間～3時間

JR徳島駅



藤井節郎記念医科学センター



医学臨床A棟  
 (糖尿病床・研究開発センター)



先端酵素学研究所B棟



先端酵素学研究所A棟

徳島大学先端酵素学研究所  
 INSTITUTE OF ADVANCED MEDICAL SCIENCES TOKUSHIMA UNIVERSITY

〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3丁目18-15  
 TEL: 088-633-9420 FAX: 088-634-6457

